

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

729

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

PIGNOL Jean-Claude, Homère, André

Né le 22 Novembre 1928, à François (Martinique)

Interne des Hôpitaux de la Région de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

L'HYPERVITAMINOSE A EXPERIMENTALE

Président :

Mr. JULIEN-MARIE

Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

PIGNOL Jean-Claude, Homère, André

Né le 22 Novembre 1928, à François (Martinique)

Interne des Hôpitaux de la Région de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

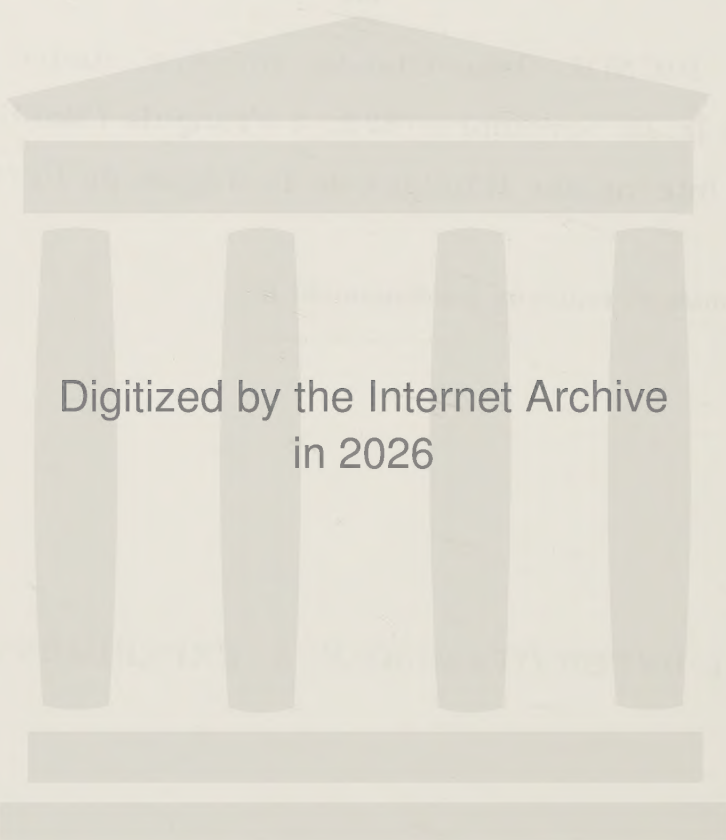
L'HYPERVITAMINOSE A EXPERIMENTALE

Président :

Mr. JULIEN-MARIE

Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN

Léon BINET.

*Membre de l'Institut*1^{er} ASSESSEUR

Gaston CORDIER

2^e ASSESSEUR

Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.)
	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.)
	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.)
	{ DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	{ POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)	
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)	
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Cochin	ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)	
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)	
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)	
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)	
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)	
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)	
Cliniques médicales	Boucicaut	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENÈGRE (J.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)	
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)	
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)	
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)	
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)	
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)	
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)	
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)	
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)	
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)	
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)	
Sémiologie médicale	DOMART (A.)	
Sémiologie et cliniques chirurgicales	POILLEUX (F.)	
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)	

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine

{ BOUR (H.)
LHERMITTE (F.)
PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (G.)
	COUINAUD (C.)
	GILLOT (C.)
	OLIVIER (G.)
	pr. s. ch.
	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.)
	pr. s. ch.
Anatomie pathologique	ABELANET (R.)
	CHOMETTE (G.)
	GOUGOU (Ch.), m. conf.
	NEZELOFF (Ch.)
	ORCEL (L.)
	PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.)
	VOURC'H (G.)
	BARBIER (P.)
	pr. s. ch.
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
	LE MINOR (L.)
	TOURNIER (P.)
	BAULIEU Et. m. conf.
Biochimie médicale	BOURILLON (R.)
	CARTIER (P.)
	DREYFUS (J.-Cl.)
	GONNARD (P.)
	KRUH (J.)
	JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)
	BOIRON (M.)
Carcinologie	DENOIX (P.)
	MATHE (G.)
	SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.)
	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)
	BESSIS (M.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
	DAUSSET (J.)
	DUHAMEL (G.)
	COUJARD (R.), pr. s. ch.
Histologie	MAROIS (M.)
	RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.)
	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch.
	BLANCHER (G.)
	CORRE-HURST (Mme L.)
	SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch.
	DUPONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.)
	GUENIOT (M.)
	HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISSET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
	GRANJON (A.)
	HERVET (E.)
	LE LORIER (G.)
	LEVY (J.)
	MORIN (P.)
Obstétrique	MUSSET (R.)
	ROBEY (M.)
	SENEZE (J.)
	SUREAU (G.)
Ophtalmologie	THOYER-ROZAT (J.)
	BRÉGEAT (P.)
	DUBOIS (A.)
	SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.)
	MEARY (R.)
	POSTEL (M.)
	RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
	PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.)
	LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.)
	BINET (J.-P.)
	CERBONNET (G.)
	CHATELIN (C.-L.)
	DUBOST (Ch.)
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GARBAY (M.)
	GARNIER (H.)
	(Cl. de) CAUDART-d'ALLAINES
	GERMAIN (A.)
	LATASTE (J.)
	LOYGUE (J.)
	MERCADIER (M.)
	NATALI (J.)
Pathologie exotique	PELLERIN (D.)
	PERROTIN (J.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)
Pathologie expérimentale	SCHNEIDER (J.)
	BENHAMOU (J.-P.)
	BERTHAUX (P.)
	BOIVIN (P.)
	CROSNIER (J.)
	HARTMANN (L.)
	LEPER (J.) Pr. s. ch.
	MAURICE (J.)
	MIKOL (Cl.)
	RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRICAIRE (H.)
	BRISAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CATINAT (J.)
	CHRÉTIEN (J.)
	COBLENTZ (B.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	ÉTIENNE (J.-P.)
	FREZAL (J.)
	Fritel (D.)
	HENNEQUET (A.)
	HIMBERT (J.)
	HOUSSET (E.)
Pédiatrie-Puériculture	LAROCHE (Cl.)
	LESOBRE (R.)
	LEVEQUE (B.)
	MACREZ (C.)
	MOREAU (L.)
	NICK (J.)
	ROYER (P.)
	TOURNEUR (R.)
	WOLFROMM (R.)
	LAFOURCADE (J.)
	LEPERCQ (G.)
	MANDE (R.)
	NOZZICONACCI (P.)
	OLONOVSKI (G.)
	ROSSIER (A.)
	VIALATTE (J.)

	MM.		MM.
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch.	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie infantile	{ DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Physique médicale	{ GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Pneumo phthisiologie	{ KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	{ CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
		Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique {	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale . . .	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique . .	BARUK (H.)
Clinique obstétricale . . .	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaire	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père, in mémoriam

A ma Mère, in memoriam

A ma Femme et à ma fille

A mes Oncles et Tantes qui m'ont accueilli à Paris

A mes Camarades d'Internat.

A Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Professeur de Clinique de Pédiatrie Sociale
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades

Qui nous a fait le très grand hon-
neur d'accepter la présidence de
cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici un
faible témoignage de notre respec-
tueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Georges SEE

A qui nous devons l'idée de cette thèse et qui nous a fait l'honneur de nous confier un travail dont nous devons le sujet aux observations qu'il a rapportées avec Monsieur le Professeur JULIEN MARIE.

Qu'il trouve ici l'expression de toute ma reconnaissance et de ma profonde admiration

A mes Maîtres d'Externat dans les Hôpitaux de Paris

Monsieur le Professeur P. MOULONGUET

Monsieur le Professeur Agrégé J. M. VERNE

Monsieur le Professeur Agrégé J. LOYGUE

Monsieur le Professeur Agrégé M. ROBEY

Monsieur le Docteur P. UHRY

Monsieur le Professeur J. TURIAF

Monsieur le Docteur P. BLANCHON

Monsieur le Professeur Agrégé P. MARLAND

En hommage de ma reconnaissance pour
l'enseignement qu'ils m'ont donné.

A mes Maîtres d'Internat dans les Hôpitaux de la Région de
Paris

Monsieur le Docteur Pierre DELAFONTAINE

Monsieur le Docteur Jacques VESLOT

Monsieur le Docteur Edouard ELIACHAR

Monsieur le Docteur Paul LAJOUANINE

Monsieur le Docteur Georges SEE

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma
gratitude et de mon fidèle attachement.

INTRODUCTION

La période que nous vivons est celle d'une activité thérapeutique intense. Aussi nous a-t-il paru utile de rappeler que certaines médications, même une simple préparation vitaminique, peuvent être dangereuses.

Notre propos n'est pas de faire une étude exhaustive de l'hypervitaminose A. En effet sous la plume de nombreux auteurs, beaucoup plus qualifiés que nous, nombre de travaux, observations revues générales, rapports, thèses, ont paru sur ce sujet dans la littérature médicale et plus particulièrement pédiatrique, tant en France qu'à l'étranger. Ainsi l'hypervitaminose A réalise chez l'homme et tout spécialement chez le nourrisson et l'enfant des tableaux cliniques bien connus dont nous nous permettrons simplement de rappeler les grandes lignes plus loin.

Notre intention, beaucoup plus modeste, sera d'essayer de colliger les travaux expérimentaux les plus marquants concernant l'hypervitaminose A chez l'animal que, par souci de schématisation pour la clarté de l'exposé, nous rangerons sous deux rubriques : les études d'expérimentation générale d'une part, la tératogénèse par hypervitaminose A d'autre part.

Ainsi donc, nous envisagerons successivement :

- un bref rappel des accidents d'hypervitaminose A observés en clinique humaine;
 - les études d'expérimentation générale sur l'hypervitaminose A;
 - la tératogénèse par hypervitaminose A.
-

CHAPITRE I

RAPPEL DES ACCIDENTS D'HYPERVITAMINOSE A

CHEZ L'HOMME

Les accidents d'hypervitaminose A (que nous nous permettrons de désigner désormais par abréviation H. V. A.) observés en clinique humaine peuvent évoluer sous deux modes : chronique ou aigu.

L'H. V. A. chronique est connue depuis 1944 grâce à l'observation publiée par M. W. JOSEPHS chez un garçon de 34 mois. Les accidents chroniques d'H. V. A. succèdent à l'absorption prolongée pendant plusieurs mois de doses quotidiennes de 100.000 à 500 000 U.I. de vitamine A. La date d'apparition des symptômes se situe entre 1 an et 4 ans. Les troubles sont insidieux et les premiers symptômes sont : le prurit, sans altération cutanée, l'anorexie, la fatigue, l'insomnie. Le poids reste stationnaire. L'examen est négatif. Cependant la peau est souvent sèche, squameuse et les cheveux ternes. Rien n'est caractéristique jusqu'à l'apparition du trouble le plus significatif : des douleurs spontanées dans les membres, violentes, gênant le sommeil, siégeant surtout aux poignets, aux avant-bras, aux coudes, plus rarement à l'extrémité supérieure de l'humérus. Ces douleurs sont exagérées par les mouvements à tel point qu'elles peuvent réaliser des pseudo-paralysies. Le relâchement calme ces douleurs et l'examen doux et patient, en même temps qu'il met en évidence l'intégrité articulaire, précise l'existence d'un gonflement profond, douloureux, comme adhérent à l'os, s'effilant le long de la diaphyse, sans que la peau soit rouge et chaude.

La radiographie montre qu'il s'agit d'un épaississement du périoste, le long de la diaphyse des os longs, n'atteignant pas les extrémités de l'os. En son centre, il est large parfois de plusieurs millimètres et peut même atteindre un centimètre. Il va en s'effilant à ses extrémités. La topographie de cet épaississement périosté est importante; l'atteinte cubitale bilatérale est la règle. Un ou plusieurs métatarsiens peuvent être atteints, jamais les premiers. Après ces deux localisations qui sont les plus fréquentes viennent : radius, clavicules, tibias, fémurs, 6^e, 7^e

8è côtes, péronés. L'absence de localisation crânienne est habituelle, mais ne semble pas être, comme le pensait CAFFEY une règle absolue.

Outre l'interrogatoire décelant l'ingestion répétée et très prolongée de vitamine A, le diagnostic se fonde sur le taux des phosphatases alcalines qui est élevé entre 15 et 30 unités Bodanski et sur tout le dosage de la vitamine A dans le sérum qui montre des chiffres considérablement élevés, entre 700 et 1500 U.I. %, le taux normal étant de 50 U.I. pour 100 cc chez le nouveau-né, 75 à 130 U.I. % chez le nourrisson, 95 à 150 U.I. % chez l'adulte.

Les signes cliniques persistent tant que dure l'absorption de vitamine A. L'anorexie, les troubles du caractère peuvent aboutir à des troubles graves de la nutrition. Par contre dès que la thérapeutique par la vitamine A est interrompue, l'état général s'améliore rapidement, l'appétit redevient normal, les douleurs et les lésions radiologiques peuvent persister un peu plus longtemps. En aucun cas les troubles ne survivent à l'arrêt de la thérapeutique. Mais il suffit de reprendre la vitamine A à fortes doses pour assister à la réapparition des troubles comme ce fut le cas dans une remarquable observation de TOOMEY et MORISETTE.

L'hypervitaminose A aiguë ou syndrome de JULIEN MARIE et Georges SEE, que ces auteurs ont décrit en 1951, réalise chez le nourrisson, où elle se rencontre électivement, une hydrocéphalie aiguë passagère. Les accidents surviennent 12 à 24 heures après l'ingestion d'une très forte dose de vitamine A, en règle 350.000 U.I. ou plus de vitamine A pure en solution huileuse, plus rarement après instillation nasale de vitamine A. Ces accidents consistent en vomissements répétés, en jet, associés soit à un état d'agitation avec cris et insomnie, soit au contraire à un état de torpeur avec prostration et somnolence. Une élévation thermique brusque peut être notée. Le seul signe objectif est la tension considérable de la fontanelle non encore fermée qui détermine une véritable saillie en champignon, tendue, rénitente. Par contre l'examen neurologique ne révèle aucune anomalie : il n'y a pas de signes méningés, les réflexes restent normaux. La T.A. n'est habituellement pas modifiée.

Le L.C.R. est normal, mais sa pression mesurée au manomètre de Claude est habituellement augmentée de façon notable.

Le diagnostic peut être fait par le simple interrogatoire de la famille qui révèle l'absorption d'une très forte dose de vitamine A 12 à 24 heures avant l'éclosion des troubles.

Etant donné la bénignité de cette intoxication et pour confirmer le rôle nocif de la seule vitamine A les auteurs ont repro-

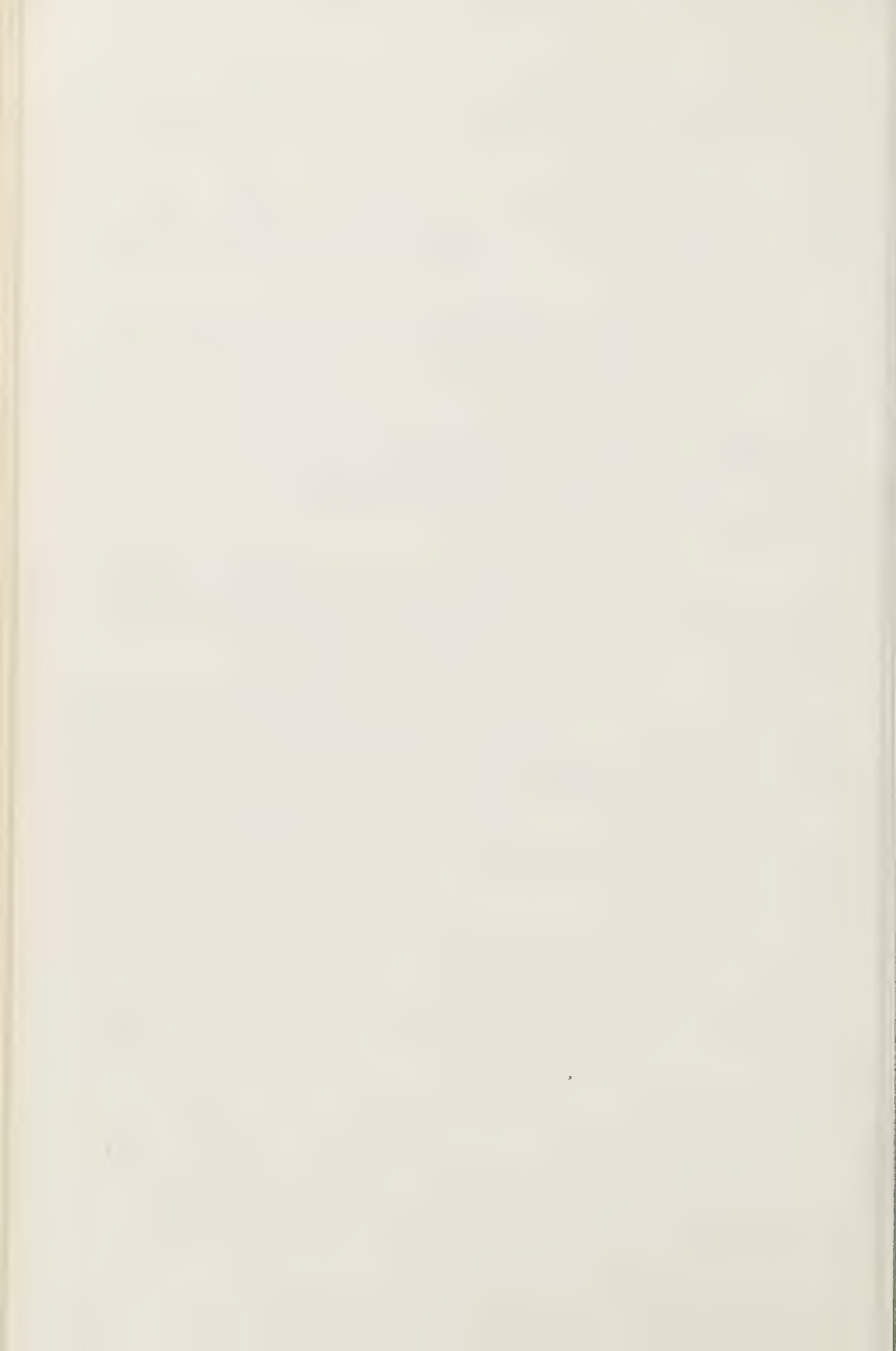
duit chez le nourrisson l'hydrocéphalie aiguë par l'absorption de 350 000 unités de vitamine A naturelle. Ils ont constaté les mêmes accidents survenant 12 heures après l'ingestion. La tension du liquide céphalo-rachidien était augmentée sans modification clinique ni cytologique. Le fond d'oeil et l'électro-encéphalogramme n'étaient pas perturbés. Par contre le taux de la vitaminémie A était considérablement augmenté, passant par un maximum à la 6^e heure après l'ingestion.

Chez l'enfant plus âgé dont la fontanelle est fermée, les accidents sont analogues, mais évidemment il n'y a pas de modifications de la fontanelle, par contre des signes d'hypertension intra-crânienne peuvent s'observer : troubles neurologiques tels que : clonus des pieds, crise convulsive, coma, oedème papillaire tous troubles pouvant faire croire à l'existence d'une hypertension intra-crânienne causée par une tumeur cérébrale. La P.L. si elle était pratiquée montrerait là encore l'augmentation de pression du liquide céphalo-rachidien.

Chez l'adulte des accidents aigus peuvent suivre une absorption massive de vitamine A. On observe alors des céphalées intenses, des vomissements, de l'irritabilité, des desquamations cutanées rappelant certaines déficiences en vitamine B.

De toute manière, même lorsque le tableau clinique est alarmant, la guérison rapide est de règle. En effet les accidents de l'hydrocéphalie aiguë sont transitoires et en 24 à 48 heures ils guérissent totalement sans séquelles.

Tels sont donc les principaux accidents d'hypervitaminose A observés en clinique humaine.



CHAPITRE II

EXPERIMENTATION GENERALE SUR

L'HYPERVITAMINOSE A

L'expérimentation a montré depuis longtemps la possibilité de provoquer chez l'animal des troubles par l'H. V. A. Aussi les travaux expérimentaux sur l'H. V. A. sont-ils extrêmement nombreux.

1 - HISTORIQUE

Dès 1922, Georges MOURIQUAND et MICHEL avaient constaté, lors de nombreuses expérimentations sur le cobaye, le rôle nocif sur la croissance et la surcharge graisseuse du foie provoqués par des doses excessives d'huile de foie de morue sans que l'on puisse affirmer l'action particulière de la vitamine A.

Les effets de l'administration excessive de la vitamine A à des animaux d'expérience ont été d'abord décrits par TAKAHASHI WAKAMIYA, KAWAKIMI et KITASATO, en 1925. Ces travaux japonais restèrent d'abord ignorés et ont été par la suite confirmés par nombre de chercheurs.

VON DRIGALSKI démontrait entre les années 1925 et 1930 la toxicité chez le rat blanc de la vitamine A : administrée à la dose de 20 000 à 40 000 U.I. quotidiennement elle provoquait au bout de 4 à 6 jours une série de troubles minutieusement décrits.

COLLAZO et RODRIGUEZ au cours de semblables expériences provoquent des symptômes multiples, ces symptômes disparaissant une fois arrêté le surdosage en vitamine A.

DOMAGK et DOBENECK en 1933 montrent que les rats à qui l'on donne des doses toxiques de vitamine A - plus de 15 000 U.I. par jour, présentent des troubles analogues.

Un an plus tard, CHEVALLIER et CORNIL se sont inté-

ressés aux conditions d'apparition de l'hypervitaminose A expérimentale.

FINUCCI, puis CHALLIER et JEUNE firent en 1938 les mêmes constatations chez le cobaye.

Chez leurs animaux VEDDER et ROSENBERG trouvèrent des troubles identiques à ceux observés par COLLAZO et RODRIGUEZ (chute de poids, hémorragies oculaires et nasales, exophthalmie, raréfaction osseuse avec tendance prononcée aux fractures spontanées). VEDDER et ROSENBERG estimèrent que les lésions rapportées par VON DRIGALSKI et LAUBMAN (dégénérescence des glomérules et tubules rénaux, prolifération des cellules du tissu réticulo-endothélial de la rate, absence de striation des fibres musculaires cardiaques, dégénérescence testiculaire et légères modifications hépatiques) étaient probablement dues à un facteur toxique autre que la vitamine A et présent dans le concentré particulier utilisé dans leurs expériences par ces auteurs. VEDDER et ROSENBERG font remarquer que le problème de la toxicité des fortes doses de vitamine A ne peut être considéré comme complètement résolu et qu'il faut pour cela attendre qu'une forme pure de vitamine A soit isolée. De plus ces auteurs pensaient qu'il faudrait au moins 100.000 U.I. par jour de vitamine A purifiée pour provoquer des manifestations toxiques.

Un autre groupe de chercheurs sous la direction de ROSSI n'obtenant pas d'effet de la vitamine A sur l'animal conclurent que les fortes doses de vitamine A n'étaient pas toxiques. Il faut remarquer cependant que ROSSI et ses collaborateurs utilisèrent des doses quotidiennes de vitamine A beaucoup plus faibles que celles proposées par VEDDER et ROSENBERG.

Toujours en 1938, CLAUSEN dans une excellente revue générale des travaux expérimentaux sur ce sujet arriva à la conclusion que les résultats publiés étaient trop contradictoires pour affirmer avec quelques certitudes que la vitamine A puisse avoir quelque effet nuisible sur les êtres humains.

RODAHL et MOORE rapportèrent la toxicité aiguë du foie d'ours polaire - dont étaient victimes les explorateurs de l'Arctique et du Grand Nord, les esquimaux et leurs chiens à la forte concentration en vitamine A de ce foie d'ours qui en contient approximativement 18 000 U.I. par gramme.

MOORE, en 1945, fit ingérer du foie d'ours polaire à des rates, leur administrant une dose journalière de 27 000 U.I. de vitamine A, il a observé lui aussi toute une série de troubles.

WOLBACH, en 1947, étudie les altérations du squelette de l'animal soumis à la vitamine A en excès et précise les modifi-

cations histologiques créées au niveau de l'os et du cartilage par cette intoxication.

RODAHL consacre en 1950 des travaux expérimentaux à l'effet de l'administration de la vitamine A en excès chez le rat sous forme d'huile de foie d'halibut.

COHLAN en fait autant en 1953 ainsi que d'autres chercheurs : DE MARCO la même année, C. COHEN, ZUNIN et TESTA en 1954.

En 1955, ROKKONES étudie sur le plan expérimental le problème de l'hydrocéphalie chez de jeunes rats.

Les beaux travaux de Georges MOURIQUAND précisent les manifestations, en particulier oculaires, de l'hypervitaminose A chez le pigeon, l'existence d'une phase inapparente de l'hypervitaminose A révélée par la chute de la chronaxie vestibulaire, enfin le terrain de rechute étudié en interrompant l'hypervitaminose avant la phase irréversible.

En 1956, NERURKAR et SAHASRABUDHE étudient le métabolisme phospho-calcique et azoté chez de jeunes rats en hypervitaminose A.

DRUHL montre que les symptômes d'hypervitaminose A chez le rat sont potentialisés par le DPPD (diphényl phénylène diamine).

En 1957, ERSHOFF, HERNANDEZ et MUCKENTHALER font la preuve que d'autres substances, cette fois végétales, ont le même effet.

SELYE décrit expérimentalement le rôle potentialisateur du cortisol dans l'apparition de lésions squelettiques provoquées par la vitamine A administrée en excès.

En 1958, BERDJIS va préciser les modifications squelettiques histologiques consécutives à l'administration en excès de vitamine A.

POOLE montre que l'ingestion en quantité excessive de vitamine A accroît chez l'animal la tendance au saignement.

ROYER, LESTRADET et ROMANO étudient le diabète ascorbique provoqué par la vitamine A à dose élevée et vérifient ainsi les constatations de GANZIN et ANDRE.

RAY et SADHU en 1959, montrent que la synthèse du glycogène par le foie et l'utilisation du glucose par le muscle sont

abaissées chez le rat en hypervitaminose A et que celle-ci entraîne des modifications dans la consommation d'oxygène par le cerveau et par le foie.

FARMAND en 1960, précise les raisons de la diminution du métabolisme de base chez le rat en hypervitaminose A par l'étude du métabolisme périphérique de la thyroxine.

En 1961, EHRENGUT étudie les rapports de l'hypervitaminose A et de l'infection.

2 - CONDITIONS D'EXPERIMENTATION

Les conditions d'expérimentation sont variables selon les auteurs.

Les animaux utilisés sont divers. Il s'agit surtout du rat, mais aussi du cobaye, du pigeon, de lapin plus rarement.

La voie d'administration de la vitamine A est le plus souvent la voie orale ou mieux, par sonde gastrique. Néanmoins quelques auteurs ont employé la voie parentérale (THOMAS).

Les doses de vitamine A utilisée pour créer l'hypervitaminose sont variables. Elles vont de 100 à 700 U.I. par gramme de poids corporel et sont habituellement de l'ordre de 500 U.I. par gramme de poids corporel, c'est-à-dire des doses de 20 000 U.I. à 40 000 U.I. de vitamine A par jour chez le rat, soit environ 400 fois la dose quotidienne du régime normal. Selon certains auteurs il suffit de donner plus de 15 000 U.I. par jour (DOMACK et DOBENEK) pour créer l'hypervitaminose A. Certains expérimentateurs ont utilisé des doses considérables : par exemple 1 000 000 U.I. chez le lapin (THOMAS) mais en injection.

La vitamine A est employée habituellement sous forme d'acétate ou de palmitate, en solution huileuse ou dans du tween 80.

La durée de l'administration de vitamine A en excès est aussi très variable selon les expérimentateurs, allant de 7 à 100 jours; elle est habituellement de 10 à 12 jours.

3 - UNE PHASE INEPPARENTE D'HYPERVITAMINOSE A

a été décrite par G. MOURIQUAND. Cet auteur donne au pigeons 25 000 U.I. de vitamine A par jour et observe jusqu'au 35^e jour une élévation de la chronaxie vestibulaire, celle-ci est la seule traduction de l'hypervitaminose qui reste jusque-là cliniquement inapparente car le poids de l'animal s'est maintenu à la normale et aucun signe oculaire n'a été constaté même au biomicros-

cope. Par la suite la chromaxie vestibulaire va s'effondrer et cet effondrement marque l'introduction de la zone "toxique" de l'hypervitaminose dont témoigne l'apparition de troubles oculaires, en particulier de dyskératose oculaire.

4 - QUELLES SONT DONC LES MANIFESTATIONS PATENTES OBSERVEES CHEZ L'ANIMAL recevant des doses excessives de vitamine A ?

Il s'agit d'amaigrissement, d'arrêt de croissance, de troubles trophiques multiples en particulier de modifications du poil chez le rat, qui ont été remarquablement décrits par DOMACK et DOBENEK, surtout au niveau de la tête le poil devient mal peigné et tombe, la peau devient grasseuse et dégage une odeur particulière. Outre les modifications du pelage apparaissent des ulcérations superficielles.

Les troubles oculaires sont variés : douleurs oculaires, exophtalmie bilatérale, conjonctivite hémorragique, troubles de la sécrétion lacrymale qui devient grumeleuse, kératose des paupières et de la cornée.

Il existe en outre des saignements divers : une rhinorrhée sanglante et des hémorragies viscérales.

Des troubles digestifs sont notés : outre la perte de poids, une baisse de la consommation d'aliments, de la diarrhée, et une hépatomégalie.

Des troubles nerveux sont fréquents : les animaux deviennent hypotoniques et des paralysies de l'extrémité postérieure ont été notées. Il convient de signaler que chez le jeune chien, JULIEN MARIE, Georges SEE et M. THIEBLOT ont tenté la reproduction du syndrome d'H. V. A. aiguë observé chez le nourrisson. Trois séries d'expériences portèrent sur des chiots de 2 à 3 mois.

Seul un chiot pesant 4.900 g. présenta après ingestion de 350 000 U.I. de vitamine A, une tension nette de la fontanelle sans autre trouble apparent. Sa vitaminémie A est passé de 300 U.I. avant l'expérience à 1700 U.I. 6 heures après. Un jeune chien de la même portée absorba une solution médicamenteuse semblable, mais dont la vitamine A avait été détruite par chauffage à 150° pendant 8 heures avec barbotage d'air. Ce chien ne présenta aucune hypertension de la fontanelle et sa vitaminémie demeura au même taux avant l'expérience et 6 heures après.

Deux autres chiots pesant respectivement 3 200 g. et 3 700 g. recevant par voie buccale 100 000 U.I. de vitamine A pendant 3 jours, n'ont présenté aucun trouble.

Dans une autre série d'expériences furent modifiées, outre la nature du solvant, le mode d'administration de la vitamine A. Aucun de ces animaux ne présenta de trouble d'apparent.

Il n'a pas été possible aux auteurs de mesurer la pression du liquide céphalo-rachidien des jeunes chiens dans aucune de ces expériences. Or les rapports entre le taux de la vitamine A et la tension du liquide céphalo-rachidien ont été très étudiés par certains vétérinaires canadiens (MOORE, HENTGES) chez le veau et le porc. Mais - fait étonnant pour un pédiatre connaissant l'action de l'H.V.A. aiguë chez le nourrisson - c'est l'hypovitaminose chronique qui s'accompagnerait chez ces animaux d'un excès de pression du liquide céphalo-rachidien. Le fait paraît si patent que ces vétérinaires se basent sur l'augmentation de la pression du liquide céphalo-rachidien pour déceler l'hypovitaminose A chez le veau et la corriger à temps.

Des troubles osseux sont souvent notés : il s'agit de fractures spontanées en plusieurs points du squelette, surtout chez les jeunes rats en période de croissance. A la radio certains auteurs ont noté l'aspect aminci des os (NERURKAR) et nous verrons plus loin que d'importantes modifications histologiques du squelette ont été décrites.

Outre les infections cutanées conduisant à la formation de croûtes sur les téguments et sur les paupières, d'autres infections surviennent, notamment des pneumonies.

5 - EVOLUTION DE L'H.V.A. EXPERIMENTALE

Si l'intoxication est poursuivie, les animaux meurent.

Cette issue fatale est hâtée :

- par l'importance de la dose de vitamine A administrée.
- et par la survenue d'infections secondaires en particulier pulmonaires.

La chronologie des différentes manifestations d'H.V.A. serait très particulière :

a) - chez le rat (VON DRIGALSKI) les troubles s'échelonnent de la façon suivante :

- Du 4^e au 6^e jour apparaissent l'amaigrissement et les troubles trophiques;
- Du 5^e au 8^e jour les troubles oculaires, les saignements

la diarrhée, la rhinite,

- et les animaux meurent au 8^e jour au 11^e jour si l'intoxication est pourquive.

b) Chez le pigeon, les troubles oculaires (G. MOURIQUAND) sont les premiers à apparaître.

Mais surtout, il y a disparition des troubles par arrêt du surdosage en vitamine A. Cependant il existe un stade à partir duquel l'H. V. A. devient irréversible. MOURIQUAND, en interrompant l'intoxication avant la phase irréversible a pu étudier ce qu'il appelle "le terrain de rechute" dans l'H. V. A. : lorsque les manifestations oculaires et péri-oculaires sont apparues chez le pigeon en H. V. A. si l'on suspend l'administration de vitamine A, on peut observer après la première, atteinte une régression assez rapide des lésions oculaires. L'introduction successive d'une même dose de vitamine A après chaque phase de guérison clinique, précipite de plus en plus rapidement l'apparition des troubles oculaires fortement aggravés. Il existe donc, selon G. MOURIQUAND, entre les retours d'agression de l'H. V. A. des états de "santé" nutritionnelle clinique de plus en plus brefs "camouflant" une sensibilité particulière progressive de l'organisme à l'action de la vitamine A appelant l'idée de l'existence d'un "terrain de rechute". Dans les intervalles de santé l'existence d'un terrain favorable à la rechute peut être détectée par la persistance d'un important abaissement de la chaponaxie vestibulaire.

Telles sont les manifestations patentes de l'H. V. A. expérimentale.

6 - DES ETUDES BIOLOGIQUES ont été entreprises chez l'animal au cours de l'H. V. A. expérimentale.

Le dosage de la vitamine A dans le foie (NERURKAR) pratiqué chez le rat en H. V. A. a permis d'avancer les deux hypothèses suivantes : l'administration de doses de vitamine A plusieurs fois supérieures aux doses normalement requises, ou bien réduit l'absorption de la vitamine A par l'intestin ou bien augmente le catabolisme hépatique de cette vitamine.

Le métabolisme phospho-calcique (NERURKAR) est perturbé au cours de l'H. V. A. chez le rat : une balance négative pour le calcium et le phosphore débute avec l'administration de fortes doses de vitamine A et se continue plus de 10 jours après l'arrêt de la vitamine. Aucune perturbation n'a été notée dans les taux de calcium et de phosphore inorganique sanguins. Par contre une très légère modification dans la composition minérale rela-

tive des os a été observée. Une excrétion accrue de calcium et de phosphore apparaît probablement en rapport avec une ostéoporose contrôlée radiologiquement.

Le métabolisme azoté (NERURKAR) est perturbé au cours de l'H. V. A. chez le rat. Une balance azotée négative est notée et se continue pendant une longue période - plus de 10 jours - après que l'administration de la vitamine A en excès ait cessé.

Le métabolisme basal est abaissé au cours de l'H. V. A. expérimentale. Les raisons de cet hypométabolisme ont été recherchées, et l'on a pu établir que chez les animaux en H. V. A. :

a) - La consommation d'oxygène par le foie est abaissée et il y a une diminution de l'activité de la succino-déhydrogénase hépatique.

b) - La teneur du foie en glycogène est abaissée, ce qui indique une réduction de la synthèse hépatique du glycogène (RAY et SADHU).

c) - La teneur du foie en graisse est augmentée (RAY et SADHU)

d) - L'utilisation du glucose par le muscle diaphragmatique est abaissée, ce qui montre que l'hypométabolisme n'est pas limitée au foie, mais qu'il existe aussi dans les muscles en dépit de l'hypertyroxinémie (SADHU et RUSCOTT).

e) - L'iode protidique plasmatique est abaissé (FARMAND), ce qui semble en rapport non pas tant avec une hypoactivité thyroïdienne qu'avec une accélération du métabolisme périphérique de la thyroxine. FARMAND a vérifié cette seconde hypothèse en suivant le métabolisme périphérique de la thyroxine marquée chez l'animal soumis à un excès de vitamine A par voie orale. Cet auteur constate ainsi que :

- la consommation en oxygène des animaux traités par la vitamine A est inférieure à celle des animaux témoins :

- la radio-activité plasmatique baisse plus rapidement chez les hypervitaminés que chez les témoins;

- Les éliminations urinaire et fécale de la thyroxine sont plus rapides chez les hypervitaminés que chez les témoins;

- les mesures de radio-activité des organes sont en accord avec celles du plasma et des excréta, elles indiquent une diffusion plus rapide dans les organes des animaux hypervitaminés que dans ceux des témoins.

Les mesures de l'élimination fécale et urinaire paraissent montrer que la thyroxine est deshalogénée dans les organes des animaux hypervitaminés deux fois plus vite, le rapport organe, sérum augmenté indique que la pénétration dans les organes est accélérée plus encore que le métabolisme intra-cellulaire.

On pourrait donc, selon FARMAND, expliquer l'ensemble des phénomènes constatés par une accélération de la diffusion de la thyroxine vers les organes, telle qu'elle se réaliserait par une diminution du taux de la protéine-thyroxine-porteuse ou T.B.P.

Outre le métabolisme de base, d'autres études biologiques ont été pratiquées chez l'animal en état d'H.V.A. C'est ainsi que chez lui l'excrétion urinaire des 17 céto-stéroïdes neutres est augmentée (RAY et SADHU).

Le diabète ascorbique provoqué par la vitamine A à dose élevée a pu être vérifié (ROYER, LESTRADET et ROMANO). En étudiant la clearance rénale de l'acide ascorbique dans les surcharges en vitamine A, ces auteurs ont démontré que la vitamine A agissait probablement en diminuant la réabsorption tubulaire de l'acide ascorbique plus qu'en libérant l'acide ascorbique des tissus. Cette constatation présenterait un réel intérêt dans le traitement de l'H.V.A. chronique.

7 - Certains travaux expérimentaux ont découvert l'existence de SUBSTANCES POTENTIALISATRICES DE L'H.V.A. chez l'animal.

Des expériences pratiquées sur le rat albinos ont montré (SELYE) qu'un excès modéré de vitamine A qui, par lui même, ne produit pas de lésions squelettiques détectables, entraîne des modifications osseuses extrêmement intenses si ces animaux sont sensibilisés à la vitamine A par un traitement simultané de cortisol.

D'autre part chez des rats recevant une dose massive mais relativement non toxique de vitamine A - soit 5 000 U.I. par jour - l'administration de farine d'alfalfa ou d'autres plantes (seigle deshydraté, blé, avoine) provoque une potentialisation significative des symptômes d'H.V.A. chez ces animaux (ERSHOFF et coll.). Les symptômes présentés alors sont identiques quant à leur date d'apparition, leur sévérité et leur incidence, à ceux présentés par d'autres rats ne recevant en supplément de leur régime que de la vitamine A, mais à des doses considérablement supérieures. Aucune modification - en particulier l'hypothèse de facteurs anti-oxydants protecteurs de la vitamine A ou de facteur en favorisant l'utilisation - n'apparaît valable quant au mécanisme

de cette action potentialisatrice de l'H. V. A.

Inversement l'hormone somatotrope se serait montré (SELYE) capable de prévenir les effets du surdosage en vitamine A.

8 - DES ETUDES ANATOMO-PATHOLOGIQUES ont été pratiquées chez l'animal d'expérience sacrifié en cours d' H. V. A. Ces études ont porté principalement sur les glandes endocrines, mais aussi sur les os et sur les reins (BERDJIS et RINEHART).

Pour ce qui est des glandes endocrines les constatations suivantes ont été faites :

- la thyroïde présente une réduction de taille et de poids. Son examen histologique montre des follicules petits, plus ou moins également disposés avec une colloïde pâle ou vacuolaire.

- au niveau de l'hypophyse, les cellules basophiles du lobe antérieur sont légèrement hypertrophiées mais la taille et la structure de la glande demeurent normales.

- en ce qui concerne le pancréas, il existe une hypertrophie du tissu insulaire, les îlots de Langerhans apparaissent augmentés en taille et en nombre.

- les parathyroïdes se montrent hypertrophiées et plus compactes.

- le poids des surrénales est augmenté et il existe une légère prolifération de la corticale.

L'examen du squelette montre, outre des fractures et des cals, des altérations osseuses généralisées. En effet les os présentent une structure chaotique avec destruction partielle des spicules, signes d'activité ostéo-clastique modérée, discrète ostéoporose évoquant d'une part la fibro ostéoclasie expérimentale obtenue par administration de parathormone, d'autre part l'ostéodystrophie rénale modérée que l'on observe chez l'homme, d'autre part encore l'atrophie progressive de l'os aux stades précoces de l'évolution. Chez le rat et chez le cobaye, WOLBACH a noté une accélération de la maturation squelettique, une augmentation du métabolisme des cellules du cartilage épiphysaire, une formation d'os enchondral et une croissance appositionnelle sous-périostée de la corticale. Selon cet auteur, la rapide et excessive "tubulation" des os du rat entraîne des modifications des os longs qui apparaissent de calibre plus petit que normalement, ce qui contraste avec le gonflement et l'épaississement des épiphyses observés dans les cas d'hypervitaminose A humaine.

Les reins enfin sont hyperémiques avec d'occasionnelles hémorragies sous-capsulaires et des hématies relativement nombreuses dans l'espace de Bowman. Quelques tubes contournés à la fois proximaux et distaux présentent de l'œdème ou sont en dégénérescence. Souvent quelques dépôts de calcium dissés soit en fins granules, soit en larges masses, ont été trouvés dans le cortex et occasionnellement dans la médullaire. Les calcifications présumées métastatiques sont principalement intratubulaires parfois intra-cellulaires et rarement présentes dans le tissu interstitiel.

Les effets anatomo-pathologiques tardifs de l'hypervitaminose A chez les animaux adultes ont montré un certain degré de réversibilité.

9 - IL Y A-T-IL DES ANALOGIES ENTRE LES TROUBLES ENGENDRES CHEZ L'ANIMAL PAR L'H. V. A. et l'H. V. A. TELLE QU'ELLE S'OBSERVE EN CLINIQUE HUMAINE ?

Les troubles de l'état général, les troubles trophiques (modifications du poil, de la peau, ulcérations cutanées), les troubles digestifs (pertes de poids, baisse de la consommation d'aliments), hépatomégalie, les troubles osseux, tous ces troubles observés chez l'animal d'expérience après administration excessive de vitamine A rappellent quelque peu le tableau de l'H. V. A. chronique observé chez l'homme; en outre, tout comme chez l'homme, les troubles disparaissent par arrêt du surdosage en vitamine A, encore que, chez l'animal, il existe un stade à partir duquel ils deviennent irréversibles.

En fait l'H. V. A. expérimentale de l'animal diffère tout de même beaucoup de l'hypervitaminose A chronique humaine. En effet de nombreux autres troubles vont s'observer chez l'animal qui ne se voient pas du tout chez l'homme, tels que des troubles oculaires (douleurs oculaires, exophtalmie bilatérale, troubles de la sécrétion lacrymale, conjonctivité hémorragique, kératose des paupières et de la cornée), des hémorragies viscérales ou nasales, des infections cutanées ou pulmonaires. Par ailleurs l'H. V. A. expérimentale de l'animal revêt un caractère d'extrême gravité qui n'apparaît pas aussi intense en cas d'hypervitaminose A chronique humaine, en effet l'évolution de l'H. V. A. expérimentale chez l'animal se fait rapidement vers la mort.

10 - DES TRAVAUX SUR CULTURE DE TISSU ont été pratiqués par quelques auteurs pour chercher à préciser le mécanisme intime, cellulaire, de l'hypervitaminose A expérimentale. Pour cela, ces expérimentateurs se sont attachés à étudier l'action in vitro de la vitamine A en excès sur des cultures de tissus. Dans ce domaine plusieurs tissus ont été expérimentés, en par-

ticulier l'os, le cartilage, l'ectoderme, le vagin, le foie, le rein le sang. Les recherches sur les effets de la vitamine A sur les cultures de tissus in vitro montrent que la vitamine A exerce une action directe sur une large variété de tissus.

a) - Comment se comporte le tissu osseux cultivé in vitro
sur milieu enrichi en vitamine A ?

Des fragments d'os longs appartenant au fœtus de souris à un stade tardif de son développement ont été cultivés par FELL sur un milieu de culture additionné de 1500 à 2000 U.I. de vitamine A par 100 ml. Les fragments osseux témoins cultivés sans addition de vitamine A en excès demeurent intacts pendant une période maxima de 10 jours. Les fragments osseux en milieu enrichi en vitamine A subissent d'importantes modifications : le cartilage terminal se rétrécit et finalement se désintègre. Avec une dose de 2000 U.I. par ml, le fragment a presque disparu au bout de 10 jours. Si le fragment osseux est tué préalablement par la chaleur à 45°, la vitamine n'a pas d'effet. La vitamine A en excès a une action similaire sur des fragments d'os longs d'embryons de poulet âgés de 6 jours. Quand les fragments d'os d'embryons de poulet ayant poussé pendant plusieurs jours dans le milieu enrichi en vitamine A sont transférés dans un milieu normal, les modifications produites par l'H.V.A. vont s'amenuisant pendant quelques jours puis s'arrêtent. Le cartilage altéré ne recouvre pas une apparence normale.

Si en présence d'un excès de vitamine A des fragments d'os de souris se désintègrent rapidement, l'addition d'hydrocortisone au milieu de culture retarde, sans toutefois la supprimer, cette dissolution. L'action freinatrice de l'hydrocortisone sur les modifications produites par l'excès de vitamine A sur le tissu squelettique en culture contraste vivement avec l'effet fortement aditif des deux agents sur le squelette de l'animal, comme l'a montré in vivo SELYE et 1953. Peut être cette discordance entre les résultats obtenus in vitro et in vivo est-elle à mettre sur le compte de facteurs qui interviennent dans l'organisme mais sont éliminés des cultures.

b) - Quelle est l'action de l'excès de vitamine A in vitro sur
le cartilage ?

DINGLE a montré qu'après 6 jours de culture en milieu additionné de vitamine A à la dose de 10 U.I./ml apparaissent de multiples modifications dans la composition du cartilage de membres de poussins :

- le poids des fragments de cartilage et leur taux en sucre aminé diminuent de moitié par rapport à ceux de témoins cultivés sur milieu sans supplément de vitamine A.

- par comparaison avec les cultures témoins, le taux d'acide desoxyribonucléique s'abaisse à 80 % et le taux d'acide ribonucléique à 40 %.

- en outre l'excès de vitamine A diminue la quantité d'oxygène captée, mais augmente celle d'acide lactique formé.

- il y a deux fois plus d'acide azotique soluble dans le milieu de culture enrichi en vitamine A que dans le milieu témoin, ce qui indique une activité protéolytique accrue du fait de la présence de la vitamine. Cet accroissement de l'activité protéolytique paraît d'une importance capitale. En effet, des expériences ont été pratiquées pour rechercher si le cartilage normal ne contiendrait pas un enzyme capable de produire sur le cartilage une action comparable à celle de la vitamine A. Il résulte de ces expériences que les chondrocytes normaux contiennent effectivement un enzyme ou un groupe d'enzymes capable d'avoir sur le cartilage un effet qui ressemble étroitement à celui produit par l'excès de vitamine A.

En outre il a été vérifié expérimentalement qu'il y a libération d'une protéase sous l'action de la vitamine A. En effet les effets de la protéase de la papaïne et les effets de la vitamine A sur des cultures de fragments de cartilage d'embryons de poulet de 7 à 13 jours ont été étudiés et comparés : ils sont analogues (perte de la métachromasie du cartilage) et la seule différence, simple nuance, réside dans le fait qu'il se produit des modifications des cellules cartilagineuses et la perte de glycogène quand le fragment de cartilage pousse en milieu contenant de la vitamine A en excès, ce qui ne se produit pas quand il pousse en présence de papaïne.

Aussi, les auteurs ayant pratiqué toutes ces expérimentations supposent-ils que l'action de l'excès de vitamine A sur le cartilage cultivé in vitro pourrait s'expliquer de la façon suivante : la vitamine A altère la perméabilité des particules intracellulaires, il y a alors libération d'un ou plusieurs enzymes protéolytiques - probablement cathepsines - des lysosomes des chondrocytes, cette libération d'enzyme protéolytique est responsable de la dégradation de la partie protéique du complexe polysaccharide protéine du cartilage embryonnaire.

c) - Quelle est l'action de l'excès de vitamine A sur l'ectoderme cultivé in vitro ?

L'ectoderme du tronc ou des membres d'embryon de poulet

L'ectoderme du tronc ou des membres d'embryon de poulet âgé de 6 à 7 jours en milieu de culture normal pendant environ une semaine devient un épithélium squameux et kératinisé. L'addition au milieu de 1500 à 2000 U.I. de vitamine A/100 ml non seulement inhibe la kératinisation mais entraîne une sécrétion active muco-membraneuse souvent ciliée évoquant la muqueuse nasale normale. Ainsi la vitamine entraîne au niveau de l'ectoderme la synthèse de mucus par les cellules et provoque une métaplasie muqueuse de l'ectoderme. Cependant cet effet semble être dépendant de l'espèce. De même l'application topique de vitamine A sur la peau de la souris et du rat n'arrive pas à inhiber la kératinisation mais stimule la prolifération de l'épithélium.

d) - L'influence de la vitamine A sur les cultures in vitro de vagin de rat a été étudiée par KAHN.

Cet auteur a trouvé que, pour le vagin normal, la kératinisation était inhibée, mais que son début était cependant retardé dans les cultures poussant en présence d'oestrogènes.

Dans ces expériences les deux substances étaient ajoutées simultanément au milieu de culture, et il est possible que dans ces conditions la présence de l'hormone prévienne soit l'entrée de la vitamine dans les cellules, soit son contact avec la surface cellulaire à des concentrations qui soient suffisamment hautes pour arriver à contrecarrer l'effet de l'oestrogène. S'il en est ainsi, un traitement par la vitamine avant l'adjonction de l'hormone au milieu devrait surmonter cet obstacle. C'est la méthode qu'a utilisé LASNITZKI. Cet auteur a étudié l'effet de l'excès de vitamine A sur des cultures de tissu : il s'agit de cultures témoins et de cultures de tissus traités par oestrogènes, ces cultures de tissu proviennent de vagin de souris ayant poussé dans un milieu chimiquement défini. Rappelons que l'examen histologique de l'épithélium vaginal de la souris âgée de 2 semaines montre qu'il comprend une à deux couches basales et une rangée superficielle de cellules sécrétoires qui se colorent fortement avec le P.A.S. Peu après la mise en milieu normal de ces cultures de tissu vaginal un nouvel épithélium squameux kératinisé se forme spontanément au-dessous de l'épithélium sécrétoire vaginal et le remplace. L'addition d'oestrogène stimule la prolifération du nouvel épithélium et augmente la synthèse de Kératine. Comme le taux de vitamine A a la particularité de s'effondrer rapidement dans un milieu donné, les cultures de tissu vaginal sont préalablement traitées par une brève incubation dans un milieu contenant la vitamine à haute concentration et alors elles sont transférées dans le milieu de culture avec et sans oestrogène. Dans les cultures transférées en milieu normal, le traitement préalable par vitamine A supprime la formation de kératine et préserve l'épithélium original, il stimule aussi la prolifération du nouvel épithélium et provoque

la formation de kératohyaline. Dans les cultures préalablement traitées par vitamine A et transférées pendant 2 jours en milieu contenant de l'oestrone, les modifications sont analogues à une exception près : la kératohyaline est absente, après 3 jours de croissance, l'apparence de cellules "hybrides" au dessus de la couche basale évoque une tentative infructueuse de kératinisation ce fait semble en rapport avec une chute de la concentration en vitamine A du tissu entre les 2è et 3è jours.

e) - Quelle est l'action de la vitamine A en excès sur le foie cultivé in vitro ?

Là encore, comme pour le cartilage, on retrouve la libération d'une protéase par le tissu en culture sous l'action de la vitamine A. En effet, des préparations spéciales de foie de rat suspendues dans du saccharose 0,25 M et traitées avec de la vitamine A libèrent un enzyme protéolytique avec un pH acide optimum. L'action de la vitamine dépend, outre du pH, de la température. L'enzyme après sa libération par traitement hypo-osmotique n'est pas affecté par la vitamine.

f) - Quelle est l'action de la vitamine A en excès sur les hématies in vitro ?

Tout d'abord, fait capital, il y a hémolyse. En effet, l'addition de vitamine A à une suspension d'érythrocytes de lapin dans une solution à 0,9 % de chlorure de sodium entraîne une hémolyse rapide. Cette hémolyse par la vitamine A n'est pas spéciale au lapin et se retrouve dans différentes espèces. En effet, les globules rouges du boeuf, du porc, du rat et aussi de l'homme sont lysés après incubation in vitro avec la vitamine A. La sensibilité à cette vitamine varie avec les différentes espèces la plus faible sensibilité est obtenue chez l'homme et la plus grande sensibilité est notée chez le rat avec une hémolyse pour une dose de 10 ug de vitamine A par millilitre de suspension.

La vitamine A a aussi une action sur la morphologie des globules rouges. En effet après traitement in vitro par vitamine A les globules rouges de lapin prennent très rapidement un aspect crénelé.

La température intervient dans la lyse érythrocytaire par vitamine A tout comme la libération de protéase par le foie de rat traité par vitamine A. En effet, pendant une courte période d'incubation, une faible libération d'hémoglobine des hématies de lapin se produit au-dessous de 25°, des expériences avec des périodes d'incubation de 5 minutes, 30 minutes et 60 minutes montrent que

à mesure que le temps d'incubation avec la vitamine A s'allonge, la perte d'hémoglobine par les cellules survient pour des températures progressivement plus basses. La perte d'hémoglobine par les globules rouges de lapin est rapide avec le traitement de vitamine A à 37°, cette hémolyse est virtuellement complétée en 10 minutes quand la suspension cellulaire standard est traitée avec 30 g de vitamine A par millilitre. Avec la même quantité de vitamine A, mais à 25° la vitesse de libération d'hémoglobine est plus lente.

Cette hémolyse produite in vitro par la vitamine A a été comparée à celle provoquée par un détergent neutre (le BRIJ 35) et aussi par la lysolécithine. Il s'avère que ce détergent neutre est beaucoup moins efficace que la vitamine A à lyser les hématies et n'entraîne pas la libération de potassium à basse température, alors qu'avec la vitamine A le potassium est libéré des hématies plus rapidement encore que l'hémoglobine. Quant à l'action hémolysante de la lysolécithine, elle apparaît indépendante de la température contrairement à ce qui se passe pour la vitamine A.

Aucune observation d'hémolyse des globules rouges in vivo par hypervitaminose A ne paraît avoir été rapportée dans la littérature. Il semble donc que la lyse des globules rouges par un excès de vitamine A est empêchée in vivo par la présence des protéines du sérum qui rendent la vitamine A inapte à lyser les hématies. Le traitement des globules rouges par vitamine A in vitro en présence de sérum a été étudié pour voir si le sérum inhibe l'hémolyse dans ces conditions. Il s'avère que la présence de 2 %, de 8 %, et de 17 % de sérum l'inhibe complètement.

Le mécanisme de cette action hémolysante de la vitamine A paraît résider dans des modifications de la membrane érythrocytaire elle-même. Quel est donc le mécanisme d'action de l'excès de vitamine A sur la membrane érythrocytaire ? Deux modes d'action paraissent probables. D'une part la vitamine A peut activer les systèmes enzymatiques qui alors attaquent les composants de la membrane cellulaire d'où dégradation de la charpente structurale de cette membrane et ensuite libération du contenu de la cellule. D'autre part, la vitamine A peut se joindre aux composants de la membrane selon un processus d'addition ou de déplacement, d'où affaiblissement mécanique de la structure de la membrane ou interférence de la vitamine dans des réactions essentielles à la stabilité de la membrane d'où dégradation de cette membrane.

Ainsi il semble probable que les altérations de structure des membranes cellulaires avec modifications concomitantes de leur perméabilité conditionnent les divers effets de la vitamine A sur différents systèmes.

CHAPITRE III

LA TERATOGENESE PAR H. V. A.

La tératogénèse par H. V. A. demeure jusqu'ici une notion purement expérimentale dont la preuve n'a fort heureusement pas été faite en clinique humaine, et dont la possibilité même chez la femme enceinte paraît discutable.

Bien qu'aucun cas d'H. V. A. avec effet tératologique n'ait été décrit en clinique humaine, l'importance que revêt pour l'avenir la connaissance des effets tératogènes de l'H. V. A. mérite que l'on s'attarde un peu sur les études expérimentales faites dans ce domaine chez l'animal.

Les observations de HALE sur le porc, les recherches de GIROUD en France, de WARKANY et de NELSON aux U.S.A. ont révélé que des déficiences nutritionnelles, surtout vitaminiques, pouvaient avoir de multiples répercussions sur la gestation : retards de la croissance embryonnaire, malformations mortelles fœtales. En particulier, on sait depuis longtemps que chez l'animal l'avitaminose A provoque des anomalies du système nerveux, des yeux, de la face, des reins et du cœur. On a même signalé récemment un cas de microcéphalie avec microphthalmie chez un enfant dont la mère présentait des signes de carence en vitamine A.

Si l'effet tératogène de l'avitaminose A est bien connu, la tératogénèse par H. V. A. est une notion relativement récente.

1 - HISTORIQUE

MOORE et WANG, en 1945, et RODAHL en 1950, ont été les premiers à montrer que l'excès de vitamine A dans le régime des rates gestantes entraînait la diminution du nombre des petits et induisait de façon notable la résorption fœtale in utero.

COHLAN en 1953, a été le premier à attirer l'attention sur le fait que l'H. V. A. chez la rate gestante produisait dans la progéniture d'importantes malformations congénitales.

GEBAUER rapporta des constatations analogues en produisant des anomalies congénitales chez le rat après administration de doses massives de vitamine A à leurs mères durant la gestation.

Mais il convient surtout d'insister sur l'importance considérable des beaux travaux entrepris depuis 1954 par GIROUD et MARTINET sur les malformations présentées par les animaux dont la gestation a été marquée par une H.V.A. Ces auteurs ont précisé ainsi non seulement les types de malformations engendrées, mais la tératogénèse suivant les stades embryonnaires et selon les concentrations de vitamine A chez la mère et chez le fœtus, cela dans plusieurs espèces animales.

MILLEN en 1957, a étudié l'influence de la cortisone sur les effets tératogènes de l'H. V. A.

BERDJIS l'année suivante fait des travaux expérimentaux sur l'avortement, la prématurité et les troubles de la croissance de la descendance des animaux gestant en H. V. A.

DEUSCHLE en 1959, s'intéresse tout particulièrement aux malformations de la sphère oculo-dento-faciale provoquées par l'H. V. A.

L'année suivante WALKER va étudier l'influence de l'H. V. A. sur le développement du palais des animaux d'expérience.

KALTER fait des expériences de tératogénèse très complètes chez la souris et trouve des malformations qui n'auraient pas été signalées encore.

DUMONT en 1961 a fait une étude très complète du problème de la vitamine A au cours de l'état gravido-puerpéral.

WOOLLAM et MILLEN ont recherché expérimentalement l'influence que joue la position du fœtus dans l'utérus sur l'incidence des effets tératogènes de l'H. V. A.

Tout récemment ROUX et MARTINET ont au cours d'expériences de tératogénèse par H. V. A. chez la souris, observé dans certaines portées le syndrome de régression caudale décrit par Bernard DUHAMEL.

2 - QUELLES SONT DONC LES ACTIONS TERATOGENES DE L'H. V. A. ?

C'est tout d'abord la mort de l'embryon. Ainsi, chez le cobaye, GIROUD et MARTINET ont montré que l'administration de vitamine A à la dose de 50 000 U.I. pendant 3 jours entraîne

une grande quantité d'avortements. Chez le lapin ces mêmes auteurs ont aussi constaté un grand nombre d'avortements avec des doses de 150 000 U.I. pendant 3 jours et chez la souris ils notent un grand nombre de morts foetales suivies de résorption dans 29 % des cas.

BERDJIS fait remarquer que l'absorption excessive de vitamine A par la rate pendant la gestation entraîne une diminution du nombre des rejetons.

La prématuration a aussi été signalée par ce même auteur.

Des troubles de croissance sont notés dans la descendance des rates soumises à l'H.V.A. en cours de gestation.

Mais surtout il convient d'insister sur le nombre considérable de malformations de tout genre.

Ces malformations portent sur le cerveau. Il s'agit d'anencéphalie, comme l'ont bien montré GIROUD et MARTINET, elle est caractérisée par une destruction de l'encéphale ; au-dessus de la base du crâne on trouve seulement une masse rougeâtre, peu saillante, correspondant à des résidus nerveux et à un tissu angiomateux, sans tégument ni voûte crânienne ; cette anencéphalie s'accompagne d'hydramnios contrairement à l'opinion de COHLAN. KALTER a signalé la possibilité d'hydrocéphalie. Un spina bifida se voit parfois.

Il est des malformations portant sur les yeux. Il s'agit d'anophtalmie avec cette particularité que toutes les annexes de l'oeil - paupières, glandes lacrymales... - sont présentes. Il peut y avoir microphtalmie et, dans ces cas, on trouve à côté des annexes des traces de formations oculaires. Des malformations secondaires de l'oeil : exophtalmie, aplasie palpébrale, ont été signalées. Des cataractes enfin sont trouvées dans une faible proportion.

Les fissures palatines sont très fréquentes. Pour GIROUD et MARTINET elles sont très larges, les processus palatins étant peu développés, ces fentes palatines sont limitées au palais postérieur et, par suite, ne sont jamais accompagnées de bec de lièvre, alors que celui-ci a été trouvé par COHLAN.

Il existe des malformations du maxillaire inférieur. Il peut s'agir de fissure médiane du maxillaire inférieur accompagnée de dédoublement de la langue, ailleurs c'est une hypoplasie du maxillaire inférieur, une brachygnathie.

Parmi les anomalies linguales, outre la langue bifide accompagnant la fissure médiane du maxillaire inférieur, a été décrite une ankylose linguale bilatérale.

Parmi les anomalies dentaires : des incisives en surnombre supérieures et inférieures, ont été observées par KALTER.

Des anomalies de l'oreille sont notées (GIROUD et MARTINET, KALTER) : absence de pavillon, oreille externe malformée ou placée en position basse, absence de conduit auditif externe, d'osselets, atrésie de la trompe d'Eustache et caisse du tympan à peine développée.

Il y a parfois des malformations des membres, micromélie, syndactylie.

Des malformations non dépourvues d'intérêt ont aussi été constatées au niveau du coeur et des gros vaisseaux (GIROUD et MARTINET, KALTER). Il s'agissait de canal artériel étroit, transposition complète des gros vaisseaux, abouchement de l'aorte et du tronc de l'artère pulmonaire dans un large ventricule droit; C.I.V. haute, septale, isolée ou associée à "l'aorte à cheval" un anévrysme coronarien occupant un large espace entre les ventricules et communiquant à sa base avec le ventricule droit.

D'autres malformations ont été signalées par KALTER. Leur intérêt réside dans le fait que beaucoup d'entre elles simulent des malformations congénitales connues survenant chez l'homme. Il s'agit de thymus accessoire, de siège variable, mais souvent situé dans une des deux trompes d'Eustache à peu près en son milieu ; la structure histologique du thymus accessoire est plus dense que celui de témoins du même âge et apparaît difficilement reconnaissable. L'absence d'artère ombilicale a été notée chez quelques animaux qui présentaient alors une artère mésentérique supérieure très augmentée de volume (traversant la cavité abdominale et pénétrant dans l'ombilic). Chez quelques spécimens des anomalies squelettiques ont été trouvées, absence de fémur, de tibia, de péroné, raccourcissement, amincissement et incurvation des humérus, radius, cubitus, en outre des malformations variées scapulaires et costales ainsi que des anomalies de la base du crâne ont été notées. Enfin des anomalies de la peau, et de la vésicule biliaire ont été observées par cet auteur.

Nous insisterons plutôt sur la possibilité de spina bifida (aperta ou occulta), d'anomalies régressives de la queue (coudée ou en zigzag, courte ou absente), de malformations des voies génitales (confluence des conduits génitaux, pénétration d'un conduit génital dans la vessie du côté opposé à son origine) de malformations rénales (agénésie rénale bilatérale, rein croisé ectopique, hydro-

néphrose), de malformations urétérales (duplicité urétérale, urètre unique et médian, atrésie urétérale, confluence de l'uretère avec les conduits génitaux, hydro-uretère, pénétration ectopique de l'uretère dans la vessie) de malformations vésicales (diverticule vésical), de malformations rectales (fistule recto-vésicale, aplasie rectale très fréquente) de malformations anales (atrésie anale). Des anomalies du même ordre (malformations des organes pelviens, de la partie terminale du squelette axial, de la moelle et des membres postérieurs) ont été génétiquement observées chez des souris et réalisent le syndrome dit de régression caudale.

3 - LE ROLE DU STADE EMBRYONNAIRE

TUCHMANN - DUPLESSIS nous enseigne que "l'existence de périodes de sensibilité spéciales à l'action des agents d'agression exogène est une notion bien établie, elle constitue même une des particularités de la tératogénèse". La tératogénèse par H. V. A. n'échappe pas à cette règle. C'est dire que le rôle du stade embryonnaire ou l'H. V. A. a été réalisée apparaît capital quant au type de malformations observées.

En donnant à la rate 60.000 U.I. de vitamine A et en limitant l'administration à 3 jours consécutifs GIROUD et MARTINET ont obtenu après traitement :

- du 5^e au 7^e jour : beaucoup d'avortements (43 % d'avortements totaux).

- du 8^e au 10^e jour, anencéphalie, anophtalmie ou microphthalmie, spina bifida.

- du 10^e au 12^e jour, fissures maxillaires, malformations de l'oreille.

- du 11^e au 13^e jour, fente palatine, aplasie des paupières, malformations des membres.

- du 14^e au 16^e jour, fente palatine seulement.

- du 18^e au 20^e jour, cataracte seulement.

4 - LE ROLE DE LA DOSE DE VITAMINE A

Le rôle de la dose de vitamine A est également important à considérer. GIROUD et MARTINET ont montré que chez la rate si l'on donne de fortes doses de vitamine A (de 25 000 U.I. à 100 000 U.I.) on peut obtenir la mort de l'embryon tandis que des doses moins fortes (de l'ordre de 20 000 U.I. par jour) provoquent l'apparition des diverses anomalies citées plus haut.

Ces mêmes auteurs ont poussé plus loin l'étude du rôle de la dose de vitamine A. A la suite d'administration chez la rate de cette vitamine à dose tératogène, soit 60 000 U.I. les 12^e, 13^e, 14^e jours de la gestation, ils ont sacrifié ces animaux le 15^e jour et ont pratiqué des dosages de cette vitamine chez la mère et chez le fœtus :

- chez la mère, le taux dans le foie est de 5 525 U par gramme de foie (alors qu'il est de 2 111 U. par gramme de foie chez le témoin).

- chez le fœtus, le taux de vitamine in toto est de l'ordre de 10 U (alors qu'il est de 4 U chez les témoins).

Ces données permettent de conclure que dans ces conditions la vitamine A passe de la mère à l'embryon puisque la teneur en vitamine A décelée chez ce dernier passe de plus du simple au double. L'hypothèse selon laquelle la vitamine interviendrait directement en perturbant le développement de l'organisme embryonnaire peut donc être envisagée. Mais GIROUD et MARTINET font remarquer que, si les doses de vitamine A donnée à ces rates semblent avoir été considérables, néanmoins la charge tissulaire en vitamine de la mère comme de l'embryon n'a fait que doubler. Il ne s'agit donc pas ici d'une action tératogène par suite de concentrations tissulaires exagérées comme on aurait pu le croire.

Tout récemment GIROUD et MARTINET ont cherché à savoir si des doses plus faibles que celles précédemment indiquées n'entraîneraient pas les mêmes accidents. Ces auteurs ont essayé des doses inférieures à 1000 U.I. soit 500 U.I., 250 U.I., et 100 U.I.

Avec 500 U.I. pendant 3 jours, du 8^e au 10^e jour, les auteurs ont obtenu chez 53 souris : 11 % d'avortements totaux, 2 % de résorptions, 10 % d'anencéphalies et 36 % de malformations diverses.

Avec 250 U.I. pendant 3 jours, du 8^e au 10^e jour, les auteurs ont obtenu chez 10 souris : 28 % d'avortements totaux, 63 % de morts ou de résorptions, 19 % d'anencéphalies, 18 % de malformations de la face.

Avec 1000 U.I. pendant 3 jours, du 8^e au 10^e jour, les auteurs ont obtenu chez 31 souris : 9,9 % d'avortements totaux, 7,5 % de morts ou de résorptions et pas du tout de malformations

Un autre essai fait avec cette même dose de 100 U.I. par jour pendant 5 jours consécutifs du 7^e au 11^e jour a donné aux auteurs les résultats suivants : 30 % d'avortements, 7,5 % d'embryons vivants par portée, mais aucune malformation.

Ainsi les doses de 250 U.I. sont encore très tératogènes puisqu'il y a 37 % de malformations. Par contre les doses de 100 U.I. ne semblent pas tératogènes mais ont cependant provoqué des avortements.

L'estimation de ces doses par kg d'animal semble intéressante, se serait-ce que pour permettre la comparaison avec celles utilisées en clinique. Les doses par kg utilisées par les auteurs sont respectivement : avec 500 U.I. par jour et par souris de 12 500 U.I. par kg, avec 250 U.I. par jour et par souris de 6 250 U.I. par kg, avec 100 U.I. par jour et par souris de 2 500 U.I. par kg.

Les auteurs font remarquer que ces doses sont voisines de celles utilisées habituellement en thérapeutique, qui sont de l'ordre de 2 500 à 3 000 par kg. On a même donné chez la femme en une seule fois 350 000 U.I. ce qui représente 7 000 U.I. par kg.

Les auteurs concluent qu'il n'est pas nécessaire de donner de hautes doses de vitamine A pour obtenir des malformations chez l'embryon. Cette vitamine reste tératogène à des doses relativement petites. Le cas de la vitamine A, comme agent tératogène ne constitue donc pas une exception à la règle générale. Par ailleurs il est à remarquer que la vitamine A est toujours tératogène au voisinage ou aux doses utilisées en thérapeutique.

5 - Il semble important de tenir compte du ROLE DE LA VOIE D'INTRODUCTION DE LA VITAMINE A chez les animaux en gestation.

La vitamine A donnée par voie sous-cutanée, est selon MILLEN et WOOLLAM, moins efficace comme agent tératogène que donnée oralement. Ainsi, l'incidence de la division palatine chez les petits de rate ayant reçu de la vitamine A per os est considérablement plus élevée (29 %) que l'incidence de cette malformation chez les petits de rate ayant reçu la même dose de vitamine A en injection sous cutanée (0 %). La raison de cette différence serait que le faible taux d'absorption après administration sous-cutanée empêche peut être la vitamine A d'atteindre le fœtus au stade le plus critique de développement du palais. Il est possible aussi que la faible absorption de la vitamine ne lui permette pas d'atteindre le fœtus avec une concentration suffisante pour exercer un effet tératogène.

6 - LE ROLE DE LA POSITION DU FOETUS dans l'utérus est aussi à considérer. Ce serait, outre le facteur génétique, la raison du fait expérimental suivant : quand la vitamine A est donnée comme agent tératogène à un certain nombre de mammifères gestantes d'une même espèce, de façon identique dans l'horaire et le

dosage, l'effet sur le développement des petits est loin d'être uniforme. Chez la souris WOOLLAM et MILLEN ont montré que, d'une part les foetus situés à l'extrémité ovarienne de la corne utérine sont moins sujets à la fissure palatine que ceux situés dans l'extrémité vaginale, d'autre part, les embryons développés le plus près de l'ovaire sont toujours plus avancés que ceux de la région vaginale.

7 - LE ROLE POTENTIALISATEUR DE CERTAINES SUBSTANCES sur l'action tératogène de l'H. V. A. est à signaler. Ainsi MILLEN a montré que l'incidence de grosses malformations du cerveau chez les rats dont la mère a reçu à la fois de la vitamine A et de la cortisone est nettement augmentée (36 %) par comparaison avec celle des animaux ayant reçu de la vitamine A seulement (7 %) ou de la cortisone seulement (0 %). Divers degrés de malformations cérébrales sont rencontrés chez ces rats dont la mère a reçu de la vitamine A et de la cortisone : chez certains il s'agit de petit ménin-gocèle avec acrocéphalie marquée, chez d'autres on trouve une extroversion complète des hémisphères cérébraux d'ou exposition des plexus choroïdes à la surface du cerveau, chez ces derniers animaux le liquide amniotique est invariablement teinté de pigment sanguin, d'autre part un grand nombre d'embryons en résorption a été vu chez les rates recevant à la fois de la vitamine A et de la cortisone. Enfin, ce même auteur a montré que l'incidence de la division palatine chez les petits de rate ayant reçu à la fois de la vitamine A et de la cortisone est considérablement (100 %) augmentée en comparaison de l'incidence chez les petits de rate ayant reçu seulement de la vitamine A (29 %). Les déformations du palais ainsi obtenues sont de degré variable dans leur sévérité, mais elles ne touchent jamais la partie antérieure du palais et sont de même type que celles rencontrées chez les petits de rates ne recevant que de la vitamine A.

Les résultats de cette expérimentation font penser, selon MILLEN, que la cortisone agit en augmentant la sensibilité des tissus en croissance pour exacerber l'action tératogène de l'H. V. A.

8 - SELON LES ANIMAUX D'EXPERIENCE les effets tératogènes de la vitamine A sont variables. Les animaux utilisés sont divers. Il s'agit surtout de la rate, mais aussi de la souris, du cobaye, de la lapine, de la truie et de la poule.

La rate a été employée comme animal d'expérimentation par à peu près tous les auteurs ayant fait des travaux expérimentaux sur la tératogénèse par H. V. A. C'est à cet animal que se sont adressés les pionniers en ce domaine : MOOR, RODAHL, COHLAN et aussi les auteurs à qui l'on doit les travaux les plus importants : GIROUD, et MARTINET, BERDJIS, DEUSCHLE, MILLEN.

La souris a été utilisée par divers auteurs. GIROUD et MARTINET ont été les premiers à pratiquer des expériences de tératogénèse par H.V.A. chez la souris. Ces auteurs ont obtenu un grand nombre de morts foetales suivies de résorption et beaucoup de malformations dont la nature s'est avérée, comme pour la rate, fonction de la date du traitement, c'est-à-dire du stade évolutif de l'embryon. Avec un traitement précoce (du 8^e au 10^e jour) les auteurs ont obtenu comme chez le rat des anencéphalies mais, chez la souris ces anencéphalies diffèrent un peu de celles du rat et se rapprochent de celles rencontrées chez l'homme. Chez le rat en effet, l'anencéphalie par H.V.A. s'accompagne généralement d'anencéphalies ou de microphthalmies. Chez l'homme, les yeux se développent normalement, or chez la souris, les yeux persistent toujours. Comme chez ce dernier, ils sont très bien développés. Ces anencéphalies de la souris sont donc exactement superposables aux cas souvent observés chez l'homme. Un autre type de malformations assez particulières à la souris a été observé chez des embryons de souris gestantes traitées précocement par H.V.A. : il s'agit d'anomalies cardiaques, en particulier une communication inter-ventriculaire par défaut de cloison.

La souris a été utilisée comme animal d'expérience par divers autres auteurs: WALKER et CRAIN ont étudié les effets de l'H.V.A. sur le développement du palais de la souris. D'ailleurs GIROUD et MARTINET avaient déjà noté que le traitement par vitamine A en excès relativement tardif (du 11^e jour au 13^e jour) chez la souris gestante entraînait chez l'embryon avec une très grande fréquence (90 %) des fentes palatines très larges limitées au palais postérieur et par suite non compliquées de bec-de-lièvre. Par ailleurs, KALTER et WARKANY ont provoqué par H.V.A. chez la souris gestante des malformations qui n'avaient pas encore été décrites, telles que : incisives surnuméraires, ankylglosse latérale, conduit crânio-pharyngien, thymus cervical, anevrysmes coronariens, rein ectopique croisé, fistule rétro-vésicale, atrésie anale, absence d'artère ombilicale. De leur côté WOÖLLAM et MILLEN ont utilisé la souris pour montrer l'influence du siège de l'embryon dans l'utérus sur l'effet tératogène de l'H.V.A. Enfin c'est chez la souris que ROUX et MARTINET ont obtenu au cours d'expériences de tératogénèse par la vitamine A à haute dose des portées où il existait des anomalies régressives de la queue, des malformations de la partie postérieure de la moelle, de l'appareil urinaire et de la partie terminale du tube digestif, toutes ces anomalies rassemblées dans un syndrome connu dit de régression caudale.

Le cobaye a été employé comme animal d'expérimentation par GIROUD et MARTINET qui ont montré que chez cet animal, l'administration de vitamine A à des doses de 50 000 U.I. pendant 3 jours du 12^e au 14^e jour de la gestation entraîne une grande quan-

tité d'avortements. Ces auteurs ont de plus observé chez cet animal un cas de fissure médiane du maxillaire inférieur accompagné de dédoublement antérieur de la langue.

La lapine a été aussi utilisée par GIROUD et MARTINET dans des expériences de tératogénèse par H.V.A. Ces auteurs ont constaté un grand nombre d'avortements même avec des doses de 150 000 U.I. pendant 3 jours. Les auteurs ont de plus obtenu une résie de troubles du développement. Ils ont trouvé un cas d'anomalie céphalique et un cas de malformation faciale que l'on peut ranger sous le nom d'otocéphalie. Dans une portée, les auteurs ont observé que tous les foetus étaient atteints des mêmes malformations : il s'agissait de malformations des membres (syndactylies et de malformations de la face et des yeux. La dysgénésie faciale comprenait une hypoplasie du maxillaire inférieur. Les yeux étaient le siège de diverses anomalies accompagnées de fibrose du vitré et d'hémorragies considérables.

D'autres animaux - la truie, la poule - ont fait aussi l'objet d'expérience de tératogénèse par H.V.A.

Ainsi l'action tératogène de la vitamine A a été retrouvée chez plusieurs espèces animales, mais à des degrés divers : elle est en effet très marquée chez le rat et la souris, elle l'est moins chez le lapin et le cobaye. Ces derniers faits révèlent que la constitution de l'individu ou de l'espèce soumis à l'action tératogène intervient soit en accentuant, soit en réduisant, soit en modifiant l'action tératogène. Par ailleurs, le fait que l'action tératogène de la vitamine A a été retrouvée chez toutes les espèces où on la recherchée permet d'envisager que cette action est loin d'être limitée au rat, elle doit être au contraire assez étendue aux diverses espèces.

Pour ce qui est de l'espèce humaine, il est impossible d'extrapoler. Certes, certaines malformations, observées chez l'animal lors de tératogénèse par H.V.A. existent chez l'homme ou elles surviennent soit très exceptionnellement (telles : le thy-mus cervical, la fusion du bout de la langue au plancher de la bouche ou à la voute du palais, l'anévrysme coronarien, l'absence d'artère ombilicale, le syndrome de régression caudale, signalé chez l'homme par B. DUHAMEL) soit occasionnellement (telles : l'anencéphalie, la micromélie, les syndactylies) soit relativement souvent (telles : les fissures palatines, l'hypoplasie du maxillaire inférieur, les anomalies de l'oreille externe, le canal artériel, la C.I.V. le spina bifida).

En fait, aucun cas d'H.V.A. chez la femme enceinte avec effet tératogène n'a été décrit jusqu'ici à notre connaissance, en clinique humaine.

Cependant le praticien devra accorder une attention toute particulière aux conséquences possibles d'H.V.A. avant d'instituer une thérapeutique massive de vitamine A pendant la gestation. Selon BRESLAU, une seule exception à cette règle serait la surveillance stricte de la vitaminémie A, ce qui suppose la possibilité de pratiquer des dosages de vitamine A dans le sang régulièrement, de même SULZENBERGER et LAZAR préconisent d'analyser régulièrement le taux de vitaminémie A chez tout sujet recevant de hautes doses de vitamine A, cette précaution apparaissant spécialement nécessaire dans le cas des femmes enceintes.

S'il faut donc proscrire chez la femme enceinte de hautes doses de vitamine A en raison de ses effets tératogènes possibles il ne faudrait pas pour cela tomber dans l'excès contraire et négliger de fournir à l'organisme maternel des doses physiologiques de cette vitamine. Du reste, les effets tératogènes de l'hypovitaminose A sont bien connus et un cas a même été décrit en clinique : il s'agissait de microcéphalie avec microphthalmie chez un enfant dont la mère présentait des signes de carence en vitamine A. En outre, il convient de signaler que pour HOET certaines gestations chez les pré-diabétiques s'accompagneraient de manifestations pathologiques d'hypovitaminose A, si bien qu'on peut évoquer l'hypovitaminose A comme facteur adjuvant à l'apparition des embryopathies, relativement fréquentes au cours du pré-diabète. Il est possible aussi, selon POTTER, que la maladie fibro-kystique du pancréas - qui s'accompagne d'une métaplasie kératinisante de l'épithélium bronchique - soit favorisée par une carence de vitamine A.

En pratique, il est donc conseillé, selon DUMONT, d'administrer de la vitamine A au cours de la grossesse, surtout pendant le dernier trimestre, à la dose de 6 000 U.I. par jour et au cours de la lactation à la dose de 8 000 U.I. par jour. En tous cas, il faut éviter l'H.V.A. et il est bon d'administrer cette vitamine de manière modérée et discontinue.

Comment interpréter les résultats des expériences de tératogénèse par H.V.A. ?

Pour ce faire deux notions apparaissent essentielles sur les modalités de diffusion de la vitamine A dans l'organisme maternel puis foetal :

1 - L'action de l'excès de vitamine A est fonction du stade où le taux de vitamine atteint une certaine valeur, ainsi l'excès de vitamine A dépend du jour - par rapport au début de la gestation - ou débute l'administration de vitamine A. Les malformations qui se produisent précocement vont par conséquent se voir lors d'administrations précoces de vitamine A. Ces malformations - qui se produisent à un stade précoce du développement embryonnaire -

ne se verrons pas lors d'administration tardive de vitamine A.

2 - La vitamine A reste longtemps dans l'organisme de l'animal à qui on administre le produit. Et, contrairement aux vitamines liposolubles la vitamine A s'élimine lentement. Ses effets ne se limitent pas à l'arrêt de son administration, ils peuvent se prolonger au-delà. Il faut donc s'attendre à ce que le traitement précoce par vitamine A provoque néanmoins des malformations au cours des stades avancés du développement embryonnaire. La disparition d'une malformation lors d'un traitement tardif permet donc de conclure à sa formation au cours des stades embryonnaires précoces.

D'ailleurs en retardant progressivement l'administration de la vitamine A, on voit disparaître d'abord les anencéphalies et les malformations oculaires. Ce n'est qu'avec les traitements vitaminiques plus tardifs qu'on voit disparaître les fentes palatines. Pour finir on ne trouve plus que des altérations du cristallin, des cataractes.

Tout cela prouve que l'excès de vitamine A intervient à divers stades embryonnaires sur des processus morphogénétiques différents et provoque de ce fait des malformations distinctes.

Leurs recherches ont amené GIROUD et MARTINET à une série d'observations.

La première observation porte sur l'origine de l'hydramnios dont on connaît la fréquence en cas d'anencéphalie chez l'homme.

Les auteurs ont remarqué chez tous leurs embryons anencéphales l'existence d'une grande quantité de liquide amniotique. Ils ont mesuré ce liquide dans plus de 70 cas, en comparaison avec des embryons de même portée, mais non anencéphales, et les auteurs ont trouvé en moyenne 10 fois plus de liquide chez les anencéphales que chez les témoins. Or chez ces anencéphales le tube nerveux est ouvert et comporte constamment des plexus choroïdaux qui plongent dans la cavité amniotique. On peut donc envisager que le liquide céphalo-rachidien s'épanchant dans la cavité amniotique est à l'origine de l'hydramnios.

Par ailleurs les constatations de GIROUD et MARTINET permettent d'interpréter la genèse morphologique de diverses malformations, du fait même du très grand pourcentage d'anomalies que l'on obtient en opérant à des stades définis. C'est le cas des malformations palatines - les auteurs en trouvent 92 %, c'est à dire chez presque tous les embryons. C'est aussi le cas pour l'anencéphalie - les auteurs en obtiennent plus de 50 %. Dans ces

conditions il est donc facile, en sacrifiant des embryons de plus en plus jeunes, de suivre pas à pas les perturbations des processus morphologiques.

Dans le cas des anomalies cérébrales, on peut en effet constater qu'elles débutent par la non fermeture du tube encéphalique. Malgré cette non fermeture l'ébauche des diverses formations encéphaliques se poursuit, les nerfs se développent. Par contre des processus nécrotiques surviennent secondairement qui entraînent la disparition de nombreuses structures déjà constituées.

D'un côté les auteurs ont pu constater toutes les transitions entre ces anomalies graves avec les malformations mineures comme l'encéphalocèle et le méningocèle, cela permet de reconnaître leur communauté d'origine.

Essentiellement cependant les constatations les plus importantes du point de vue médical sont celles qui portent sur la cause même de ces malformations. Les expériences sont en effet intéressantes du point de vue du pédiatre, de l'accoucher, du gynécologue qui se penchent sur le problème du développement du nouvel individu. Elle nous montrent jusqu'où s'étend la multiplicité des causes de perturbations embryogénétiques.

Jusqu'ici beaucoup d'expériences avaient montré le rôle tératogène de substances uniquement utilisées expérimentalement. Mais on avait appris également l'influence néfaste que peuvent avoir certaines hormones, certaines substances anti-infectieuses, on avait aussi appris l'influence très grande du déficit de certaines substances vitales comme l'oxygène lui-même. On avait surtout constaté que des déficiences en vitamines pouvaient avoir aussi de semblables répercussions.

Les faits actuels révèlent qu'un excès de vitamine A peut avoir aussi de très graves répercussions.

On sait que tout déséquilibre alimentaire peut conduire à des accidents.

Dans le cas présent, étant donné les quantités utilisées, il semble qu'il s'agisse moins d'un simple déséquilibre que d'une action pharmacodynamique où prédomine l'effet de masse.

On a donné aux rates des doses de 800 à 2 400 fois plus fortes que les doses normales. On peut donc supposer qu'on se trouve ici en présence d'un cas où l'action de masse peut intervenir de façon toute particulière.

Lorsqu'on utilise de hautes concentrations de certaines vitamines on peut admettre qu'il s'agisse d'une action antioxydante où des oxydations physiologiques ou pathologiques peuvent être bloquées. Cette action de masse est utilisée avantageusement en thérapeutique : c'est probablement le mode d'action des très hautes doses d'acide ascorbique.

Cette action bénéfique des hautes doses de certaines vitamines peut d'après ce que l'on vient de voir n'être pas générale et la meilleure preuve en est dans l'action toxique des grands excès de vitamine A chez l'adulte, l'enfant et l'embryon.

Il faut donc se méfier des hautes doses de vitamine A : son action tératogène étant bien établie expérimentalement.

CONCLUSIONS

Nous avons colligé une grande partie des travaux les plus marquants concernant l'hypervitaminose A expérimentale. Ainsi il nous a été donné de constater :

- 1 - Que l'hypervitaminose A entraîne chez l'animal une multitude de troubles tant cliniques que biologiques, histologiques et même cellulaires.
- 2 - Que ces troubles se retrouvent chez plusieurs espèces animales.
- 3 - Qu'ils varient en intensité avec les doses de vitamine A administrées, mais qu'en général il s'agit de troubles graves réalisant un tableau d'allure beaucoup plus sévère que les intoxications observées chez l'homme.
- 4 - Que, surtout, la vitamine A possède chez l'animal un pouvoir tératogène considérable. C'est là un fait capital sur lequel nous voudrions insister tout particulièrement puisque, même des doses légères de vitamine A - voisines de celles utilisées habituellement en thérapeutique - administrées en début de gestation à des animaux appartenant à plusieurs espèces, sont capables d'entraîner tant la mort foetale ou la prématuration qu'un nombre impressionnant de malformations de tous genres chez les petits de ces animaux traités.

C'est sur cette note, certes fort pessimiste, que nous voulions attirer l'attention, puisqu'une simple substance vitaminique, comme la vitamine A s'avère capable d'effets toxiques notables. Les constatations faites à ce propos chez l'animal incitent à être prudent, même dans la prescription de la vitamine A, en particulier au début de la grossesse.

Vu le Président de Thèse

Vu le Président de Thèse

Vu le Doyen de la Faculté

Professeur JULIEN MARIE

Professeur L. BINET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

- BIBLIOGRAPHIE -

1 - BERDJIS C.C., RINEHART J.F.

Fibro-osteoclasia in the rat and guinea pig following excessive administration of vitamin A.

Acta vitaminologica 1958, 12, 2, 49 - 57.

2 - BERDJIS C.C.

Late effects of hypervitaminosis A on the rat. Disturbance and retardation in the normal growth of offspring.

A.M.A. Arch. of Pathol. 1958, 66, 3, 278 - 281.

3 - BONIVER C.

Ricerche clinico-sperimentali sull' "idrocefalo acuto benigno" de vitamina A.

Acta Paed. cat. 1957, 10, 71 - 729.

4 - BRESLAU R.C.

Hypervitaminosis A.

Arch. of Ped. 1957, 74, 139 - 152

Arch. of Ped. 1957, 74, 178 - 197.

5 - CAFFEY J.

Poisoning due to excess of vitamin A. Its relations to infantile cortical hyperostosis.

Am. J. Dis. Childr. 1950, 79, 404.

6 - CHALIER J., JEUNE M.

Hypervitaminose A expérimentale du cobaye.

C.R. Soc. Biol. 1938, 129, 605.

7 - CHEVALLIER A., CORNIL L.

Condition d'apparition de l'hypervitaminose A expérimentale.

Arch. Med. Gener. Colon. 1935, 109.

- 8 - CLAUSEN S. W.
Pharmacology and therapeutica of vitamin A.
J. A. M. A. 1938, 111, 144.
- 9 - COHLAN S. Q.
Excessive intake of vitamin A as a cause of congenital anomalies in the rat.
Science 1953, 117, 535 - 536.
- 10 - COHLAN S. Q.
Congenital anomalies in the rat produced by excessive intake of vitamin A during pregnancy.
Pediat. 1954, 13, 556.
- 11 - COLLAZO J. A., RODRIGUEZ S. J.
Hypervitaminose A.
Klin. Wchnschr. 1933, 12, 1732.
- 12 - COLLAZO J. A., RODRIGUEZ S. J.
Hypervitaminose A 11 : Exophtalmos und spontanfrakturen.
Klin. Wchnschr. 1933, 12, 1768.
- 13 - CORNIL L., CHEVALLIER A., PAILLAS.
Lésions histologiques dues à l'hypervitaminose A.
An. Anat. Pathol. 1939, 16, 83.
- 14 - DELBARRE F.
Traité de Biologie Médicale.
Masson Paris, 1954, 293.
- 15 - DEUEL H. J., COX R. F., ALPIN-SLATER R. B.,
ERSNOFF B. H.
Comparative effects of diphenyl-phennylene diamine and other antioxidants on hypervitaminose A in the rat.
Pred. Proc. 1956, 15, 548.
- 16 - DEUSCHLE F. M., GEIGER J. F., WARKANY J.
Analysis on an anomalous oculo-dentofacial pattern in newborn rats produced by maternal hypervitaminosis A.
J. Dent. Res. 1959, 38, 1, 149 - 155.
- 17 - DINGLE J. T., LUCY J. A., FELL H. B.
Studies on the mode of action of excess of vitamin A.
Biochem. J. 1961, 79, 3, 497 - 512.

18 - DINGLE J. T., LUCY J. A.

Studies on the mode of action of excess of vitamin A.
The effect of vitamin A on the stability of the erythro-
cyte membrane.

Biochem. J. 1962, 84, 3, 611 - 21.

19 - DOMAGK G., Von DOBENECK P.

Über histologische Hefunde bei der Überdosierung mit
Vitamin A Konzentrat.

Virchow's Arch. f. path. Anat. 1933, 290, 385.

20 - Von DRIGALSKI W.

Über Schädigung durch Vitamin A.

Klin. Wochenschr. 1933, 12, 308.

21 - Von DRIGALSKI W., LAUSMANN W.

Über Schädigung durch Vitamin A.

Klin. Wochenschr. 1933, 12, 1171.

22 - DUHAMEL B.

From the mermaid to anal imperforation : the syndrome
of caudal regression.

Arch. of Dis. in childhood 1961, 36, 186.

23 - DUMONT M.

Les vitamines au cours de l'état gravido-puérpéral.
Vitamine A.

Rev. Franc. Gynec. Obstet. 1961, 56, 565 - 569.

24 - EHRENGUT W.

Hypervitaminosis A and infection. Experimental studies
on a model of vaccine infection.

Vitam. und Hormone (Lpz.) 1961, 8, 501 - 555.

25 - ERSHOFF B. H., HERNANDEZ H. J., MUCKENTHALER J. M.

Potentiating effects of materials of plant and animal ori-
gin on symptoms of hypervitaminosis A in the rat.

J. Nutrit. 1957, 62, 4, 527 - 538.

26 - FARMAND H.

Métabolisme périphérique de la thyroxine chez le rat en
hypervitaminose A.

C.R. Acad. Sciences Paris 1960, 250, 18, 3055-
3057.

27 - FELL H.B., MELLANBY E.

Effects of hypervitaminosis A on foetal mouse bones cultivated in vitro.

Brit. Med. J. 1950, 2, 535.

28 - FELL H.B.

Effect of excess of vitamin A on organized tissues cultivated in vitro.

Brit. Med. Bull. 1956, 12, 1, 35-37.

29 - FELL H.B., MELLANBY E.

The effect of hypervitaminosis A on embryonic bones grown in tissue culture.

J. Physiol. 1956, 127, 427.

30 - FELL H.B., MELLANBY E., PELC S.R.

Influence of excess of vitamin A on the sulphate metabolism of bone rudiments grown in vitro.

J. Physiol. 1956, 134, 179.

31 - FELL H.B., THOMAS L.

1 - Comparaison of the effects of papain and vitamin A on cartilage.

2 - The effects on organ cultures of embryonic skeletal tissue.

J. Exp. Med. 1960, 111, 5, 719.

32 - FELL H.B., THOMAS L.

The influence of hydrocortisone on the action of excess of vitamin A on limb bone rudiments in culture.

J. Exp. Med. 1961, 114, 3, 343 - 362.

33 - FILIPPI B.

Ipervitaminosi A e palatoschisi.

Minerva chir. Tor. 1956, 11, 24, 1314 - 1317.

34 - FINUCCI V.

Pathological regeneration and inflammation reaction in hypervitaminosis A.

Arch. Ital. Chir. 1935, 41, 480.

35 - GEBAUER H.

Zur A Hypervitaminose und Schwangerschaft.

Pharmazie 1954, 9 : 684.

36 - GIROUD A., MARTINET M.

Fentes du palais chez l'embryon par hypervitaminose A.
C.R. Soc. Biologie 1954, 158, 1 742.

37 - GIROUD A., GOUNELLE H., MARTINET M.

Concentration de la vitamine A chez la mère et le fœtus
au cours de la tératogénèse par hypervitaminose A.
C.R. Soc. Biol. 1956, 150, 12, 2064 - 2065.

38 - GIROUD A., MARTINET M.

Hypovitaminose et hypervitaminose A chez le jeune et chez
l'embryon.
Et. Néonatales 1956, 5, 2, 55 - 68.

39 - GIROUD A., MARTINET M.

Tératogénèse par hautes doses de vitamine A en fonction
des stades de développement.
Arch. anat. micr. Paris 1956, 45, 2, 77 - 98.

40 - GIROUD A., MARTINET M.

Malformations de la face et hypervitaminose A.
Rev. Stomatol. Paris 1956, 57, 7 - 8, 454 - 463.

41 - GIROUD A., MARTINET M.

Hypervitaminose A et malformations congénitales.
Sem. Hôp. Paris in Sem. Thérapeutique 1957, 33,
2, 111 - 114 Th.

42 - GIROUD A., COUNELLE H., MARTINET M.

Données quantitatives sur le taux de vitamine A chez le
rat lors d'expériences de tératogénèse par hypervitami-
nose A.
Bull. Soc. Chim. Biol. Paris 1957, 39, 331, - 336.

43 - GIROUD A., MARTINET M.

Uretero-hydronephrose expérimentale chez l'embryon
par hypervitaminose A.
Arch. Franc. Pediat. 1958, 15, 540 - 551.

44 - GIROUD., MARTINET M.

Extension à plusieurs espèces de mammifères des mal-
formations embryonnaires par hypervitaminose A.
C.R. Soc. Biol. 1959, 153, 2, 201 - 202.

45 - GIROUD A., MARTINET M.

Tératogénèse par hypervitaminose A chez le rat, la souris, le cobaye et le lapin.

Arch. Franc. Pediat. 1959, 16, 7, 971 - 975.

46 - GIROUD A., MARTINET M.

Action tératogène de l'hypervitaminose A chez la souris en fonction du stade embryonnaire.

C.R. Soc. Biol. 1960, 154, 7, 1353 - 1355.

47 - GIROUD A., MARTINET M.

Anencéphalie chez la souris par hypervitaminose A et considérations générales.

Rev. Neurol. Paris 1960, 103, 4, 356 - 357.

48 - GIROUD A., MARTINET M.

Légèreté de la dose tératogène de la vitamine A.

C.R. Soc. Biol. 1962, 156, 3, 449 - 450.

49 - HARMS R.H., CAMP A.A., REED D.L., GRANT E.L.,

CREECE B.G., COUCH J.H.

Evidence for a substance in fish solubles which enhances vitamin A storage in chick livers.

Poultry Sci. 1956, 35, 285.

50 - HARMS R.H., REED D.L., COUCH J.R.

Further studies on a factor obtained from condensed fish solubles which enhances vitamin A storage in chick livers.

Poultry Sci. 1956, 35, 1254.

51 - HENTGES J.F., Jr, GRUMMER R.H.

Experimental A vitaminosis in young pigs.

J. Amer. Veter. M.A. 1952, 120, 213.

52 - HOET J.P.

Obésité et grossesse.

Presse Med. 1957, 65, 8, 165.

53 - JEGHERS H., MARRARO H.

Hypervitaminosis A : its broadening spectrum.

Amer. J. Clinic. nutrition 1958, 6, 4, 335 - 339.

54 - JOSEPHS H.

Hypervitaminosis A.

Am. J. Dis. Childr. 1944, 67, 33

55 - KALTER H.

Hypervitaminosis A induced internal congenital malformations in strains of inbred mice.

Anat. Rec. 1959, 134, 589 - 590

56 - KALTER H., WARKANY J.

Teratogenic action of hypervitaminosis A in strains of inbred mice.

Anat. Rec. 1959, 133, 396 - 397

57 - KALTER H.

The teratogenic effects of hypervitaminosis A upon the face and mouth of inbred mice.

Ann. New York Acad. Sc. 1960, 85, 42

58 - KALTER H., WARKANY J.

Congenital malformations of the rectum and urogenital system induced by maternal hypervitaminosis A in strains of inbred mice.

Anat Rec. 1960, 136, 2, 219

59 - KALTER H., WARKANY J.

Experimental production of congenital malformation in stains; of inbred mice by maternal treatment with hypervitaminosis A.

Amer. J. Pathol. 1961, 38, 1, 1, - 21

60 - LASNITZKI I.

Effect of excess of vitamin A on the normal and oestrogen treated mouse vagin grown in chemically defined medium.

Exp. Cell. Res. 1961, 24, 37 - 45

61 - LIGHT R., ALSCHER R., FREY C.

Vitamin A toxicity and hypoprothrombinemia

Science 1944, 100, 215

62 - LOWE J.S., MORTON R.A.

Some aspects of vitamin A metabolism

Vitam. and Horm. 1956, 14, 97 - 137

63 - MARIE J., SEE G.

Hydrocéphalie aiguë bénigne du nourrisson par ingestion d'une dose unique de vitamine A et D 2

Arch. Franc. Pediat. 1951, 8, 563

Sem. Hop. Paris 1951, 27, 40, 1744 - 1746

64 - MARIE J., SEE G., SAUVANT R.,

Hypervitaminose A aiguë du nourrisson. Sa traduction clinique par une hydrocéphalie aiguë avec une saillie considérable de la fontanelle. Etude clinique, biologique et expérimentale.

Sem. Hop. Paris In Ann. Pediat. 1955, 1, 25.

65 - MILLEN J.W., WOOLLAM D.H.M.

I - influence of cortisone on teratogenic effects of hypervitaminosis A. II - effect of cortisone on the incidence of cleft palate induced by experimental hypervitaminosis.

Brit. Med. J. 1957, 2, 196 - 198

66 - MOORE L., SYKES J., JACOBSON W., WISEMAN H.

Carotene requirements for Guernsey and Jersey calves as determined by spinal fluid pressure.

J. Dairy Sc. 1948, 31, 533

67 - MOURIQUAND G.

Sur l'hypervitaminose A.

Presse Med. 1948, 56, 737

68 - MOURIQUAND G., ROLLET J., EDEL V., CHICHIZOLA R.

Avitaminose A et hypervitaminose A du pigeon. Identité de leur séméiologie oculaire

Bull. Acad. Sciences 1955, Séance du 25 juillet.

69 - MOURIQUAND G.

Notions nutritionnelles liées à la bioblique de l'avitaminose et de l'hypervitaminose A.

Presse Med. 1957, 65, 78, 1949 - 1752

70 - MURRAY T.K., CAMPBELL J.A.

The effect of aureomycin on the apparent utilisation of vitamin A by the ovariectomized rat.

J. Nutrition 1955, 57, 89

- 71 - MURRAY T.K., CAMPBEIL J.A.

Effect of aureomycin on liver storage of vitamin A and
on growth depletion and survival time of rats.
J. Nutrition 1957, 57, 101

- 72 - NERURKAR M.K., SAHASHABUDHE M.B.

Metabolism of calcium, phosphorus and nitrogen in
hypervitaminosis A in young rats.
Biochem. J. 1956, 63, 344 - 349

- 73 - POOLE J.C.F.

Quart. J. Exp. Physiol. 1958, 43, 427

- 74 - RAY A., SADHU D.P.

Carbohydrate metabolism in hypervitaminosis A
Nature, London 1959, 184, 4695, suppl. 17, 1323

- 75 - RAY A., SADHY D.P.

Oxydative processes in hypervitaminosis A in albino
rats.
Am. J. physiology 1959, 196, 1270 - 1276

- 76 - RODAHL K.

Hypervitaminosis A in rats
J. Nutrition 1950, 41, 399

- 77 - RODAHL K.

Hypervitaminosis A, a study of the effect of excess of
vitamin A in experimental animals.
Norsk Polarinstitut, Oslo, 1950, 199

- 78 - ROKKONES T.

Experimental hydrocephalus in young rats
Internat. Ztschr f. vitaminforsch 1955, 26, 1

- 79 - ROSSI G.

Gibt es eine Vitamin A hypervitaminose ?
Ztsch f. Vitaminforsch 1933, 2, 194

- 80 - ROUX C., MARTINET M.

Syndrome de régression caudale chez l'animal.
Arch. Franc. Pediat. 1962, 19, 6, 781

81 - ROYER P.

Hipervitaminosis en la infancia

Progressos de Peidat. y Puericult. 1958
1, 2, 253 - 264

82 - ROYER P.

Cours sur les vitamines

C.I.E. 1958

83 - SELYE H.

Sensitivation of the skeleton to vitamin A overdosage
by cortisol.

Arthritis and Rhumat. 1958, 1, 87

84 - SELYE H.

Prevention by somatotrophic hormone of vitamin A
overdosage.

J. Endocrinol 1957, 15

85 - SIMONNET P., CLEMENT R.

Hypervitaminoses A et B.

VIè congrès de Pathologie Comparée
Istambul 1949, 20 mai

86 - SUIZBERGER M.B., LAZAR M.P.

Hypervitaminosis A : report of a case in an adult.

J.A.M.A. 1951, 146, 788

87 - TAKAHASHI K, NAKAMIYA Z., KAWAKINI K., KITASATO
T.

Physical and chemical properties of Biosterin (fat so-
luble vitamin A) and its physiological signifiacnce.

Scient. papers inst. Phy . Chem. Rest.
Tokyo 1925, 3, 81

88 - THOMAS L., MAC GLUCKEY R.T., POTTER J.L., WEIS-
SMANN G.

Comparaison of the effects of papain and vitamin A on
cartilage. The effects in rabbits.

J. Exp. Med. 1960, 111, 5, 705-718

89 - TOOMEY, MORISETTE

Hypervitaminosis A

Am. J. Dis. Childr. 1947, 73, 473

90 - TUCHMANN - DUPLESSIS H.

Le risque teratogène
Presse Med. 1963, 71, 3, 145 - 147

91 - VEDDER E.B., ROSENBERG C.

Concerning toxicity of vitamin A
J. Nutrition 1938, 16, 57

92 - VISY L.

Accidents d'hypervitaminose A chroniques et aigus.
Etude expérimentale des corrélations vitaminiques
entre les facteurs A et C.
Thèse Paris 1956

93 - WALKER B.E., CRAIN B. Jr

Effect of hypervitaminosis A on palate development in
two strains of mice.
Amer. J. Anat. 1960, 107, 49, 58

94 - WOOLLAM D.H.M., MILLEN J.W.

Influence of uterine position on the response of the mouse
embryo to the teratogenic effects of hypervitaminosis A
Nature, London 1961, 190, 4771, 184, 185

95 - ZUNIN C., TESTA F.

Rilievi clinici e ricerche sperimentali sulla ipervi-
taminosi A
Minerva Pediat. 1954, 6, 17, 683 - 692
